

MIXTURE OF MEDICINE-OLIGOMER CONJUGATE CONTAINING POLYALKYLENE GLYCOL, APPLICATION OF THE SAME, AND METHOD FOR PRODUCING THE SAME

Publication number: JP2003104913 (A)

Publication date: 2003-04-09

Inventor(s): EKWURIBE NNOCHIRI N; PRICE CHRISTOPHER H;
ANSARI ASLAM M; ODENBAUGH AMY L +

Applicant(s): NOBEX CORP +

Classification:

- international: A61K38/00; A61K38/22; A61K39/385; A61K47/34;
A61K47/48; A61P43/00; A61P5/00; C07K1/107;
A61K38/00; A61K38/22; A61K39/385; A61K47/34;
A61K47/48; A61P43/00; A61P5/00; C07K1/00; (IPC1-
7); A61K38/00; A61K38/22; A61K47/34; A61K47/48;
A61P43/00; A61P5/00

- European: A61K39/385; A61K47/48H4P; C07K1/107D4

Application number: JP20010317307 20011015

Priority number(s): US20010873797 20010604; US20050031108 20050107

Also published as:

- WO02098446 (A1)
- US2003228275 (A1)
- US6858580 (B2)
- US2006153801 (A1)
- US2008312135 (A1)
- US2005136032 (A1)
- EP1404355 (A1)
- BR0106401 (A)

<< less

Abstract of JP 2003104913 (A)

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a non-polydispersed mixture of medicine-oligomer conjugates containing a polyalkylene glycol. SOLUTION: This non-polydispersed mixture contains conjugates, wherein each of the conjugates contains the medicament which is bonded to the oligomer containing a polyalkylene glycol component. The mixture exhibits higher *in vivo* activity than a polydispersed mixture comprising similar conjugates. Further, the mixture is more effective in persistence of an *in vitro* model of intestinal digestion than the polydispersed mixture comprising the similar conjugates. Thus, the mixture gives a lower coefficient of variation between subjects than the polydispersed mixture comprising the similar conjugates.

Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2003-104913

(P2003-104913A)

(43)公開日 平成15年4月9日(2003.4.9)

(51)Int.Cl.⁷

識別記号

F I

テ-ヤコ-ト(参考)

A 61 K 47/48

A 61 K 47/48

4 C 0 7 6

38/00

47/34

4 C 0 8 4

38/22

A 61 P 5/00

47/34

43/00

1 1 1

A 61 P 5/00

A 61 K 37/02

審査請求 未請求 請求項の数103 O L 外国語出願 (全308頁) 最終頁に続く

(21)出願番号

特願2001-317307(P2001-317307)

(71)出願人 501063276

ノベックス・コーポレイション

アメリカ合衆国ノースカロライナ州27709

-3940, リサーチ・トライアングル・パー

ク, ポスト・オフィス・ボックス 13940

(72)発明者 ヌノキリ・エヌ・エクウリベ

アメリカ合衆国ノースカロライナ州27511,

ケアリー, コルツゲイト・ドライブ 216

(74)代理人 100099823

弁理士 奥山 尚一 (外2名)

(22)出願日

平成13年10月15日(2001.10.15)

(31)優先権主張番号 09/873797

(32)優先日 平成13年6月4日(2001.6.4)

(33)優先権主張国 米国(US)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ポリアルキレンジリコールを含む薬物-オリゴマー結合体の混合物、その使用及びその製造方法

(57)【要約】

【課題】 ポリアルキレンジリコールを含む薬物-オリゴマー結合体の非多分散混合物を提供すること。

【解決手段】 混合物中の各結合体がポリアルキレンジリコール成分を含むオリゴマーに結合された薬物を含んでいる結合体の非多分散混合物が開示される。混合物は同様の結合体の多分散混合物に比べより高いインビボ活性を示す。混合物は同様の結合体の多分散混合物に比べ腸内消化のインビトロモデルでの残存に際し、より効果的である。混合物は同様の多分散混合物に比べ、被験者間変動が低くなる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 結合体の実質的に単分散の混合物であつて、各結合体がポリアルキレングリコール成分を含むオリゴマーに結合する薬物を含んでいる混合物。

【請求項2】 前記ポリアルキレングリコール成分が少なくとも2、3、又は4個のポリアルキレングリコールサブユニットを有する、請求項1に記載の混合物。

【請求項3】 前記ポリアルキレングリコール成分が少なくとも5又は6個のポリアルキレングリコールサブユニットを有する、請求項1に記載の混合物。

【請求項4】 前記ポarialキレングリコール成分が少なくとも7個のポarialキレングリコールサブユニットを有する、請求項1に記載の混合物。

【請求項5】 前記オリゴマーが薬物と共に結合している、請求項4に記載の混合物。

【請求項6】 前記オリゴマーが更に親油性成分を含む、請求項4に記載の混合物。

【請求項7】 前記ポarialキレングリコール成分が低級アルキルポarialキレングリコール成分である、請求項4に記載の混合物。

【請求項8】 前記低級アルキルポarialキレングリコール成分がポリエチレングリコール成分である、請求項7に記載の混合物。

【請求項9】 前記オリゴマーが更に親油性成分を含む、請求項8に記載の混合物。

【請求項10】 前記低級アルキルポarialキレングリコール成分がポリプロピレングリコール成分である、請求項7に記載の混合物。

【請求項11】 前記ポリプロピレングリコール成分が均一である、請求項10に記載の混合物。

【請求項12】 前記オリゴマーが親油性成分を欠いており、そして前記結合体が水溶性であり、生物膜を通過可能である様に両親媒性に平衡化されている、請求項1に記載の混合物。

【請求項13】 前記混合物中の結合体の少なくとも96、97、98又は99パーセントが同一分子量を有する、請求項1に記載の混合物。

【請求項14】 前記混合物が単分散の混合物である、請求項1に記載の混合物。

【請求項15】 前記混合物が実質的に純粹な単分散の混合物である、請求項1に記載の混合物。

【請求項16】 前記混合物中の結合体の少なくとも96、97、98又は99パーセントが同一分子量及び同一分子構造を有する、請求項1に記載の混合物。

【請求項17】 前記混合物が純粹な単分散の混合物である、請求項1に記載の混合物。

【請求項18】 前記オリゴマーが薬物と共に結合している、請求項17に記載の混合物。

【請求項19】 前記オリゴマーが更に親油性成分を含む、請求項17に記載の混合物。

【請求項20】 前記ポarialキレングリコール成分が低級アルキルポarialキレングリコール成分である、請求項17に記載の混合物。

【請求項21】 前記低級アルキルポarialキレングリコール成分がポリエチレングリコール成分である、請求項20に記載の混合物。

【請求項22】 前記オリゴマーが更に親油性成分を含む、請求項21に記載の混合物。

【請求項23】 前記低級アルキルポarialキレングリコール成分がポリプロピレングリコール成分である、請求項20に記載の混合物。

【請求項24】 前記ポリプロピレングリコール成分が均一である、請求項23に記載の混合物。

【請求項25】 前記オリゴマーが親油性成分を欠いており、そして前記結合体が水溶性であり、生物膜を通過可能である様に両親媒性に平衡化されている、請求項24に記載の混合物。

【請求項26】 前記混合物が、混合物と同一の数平均分子量を有する薬物—オリゴマー結合体の多分散混合物のインビロ活性に比べより大きなインビロ活性を有する、請求項1に記載の混合物。

【請求項27】 前記混合物が、混合物と同一の数平均分子量を有する薬物—オリゴマー結合体の多分散混合物のインビロ活性に比べより大きなインビロ活性を有する、請求項1に記載の混合物。

【請求項28】 前記混合物が、混合物と同一の数平均分子量を有する薬物—オリゴマー結合体の多分散混合物のキモトリプシンによる分解に対する抵抗性に比べ、キモトリプシンによる分解に対し高い抵抗性を有する、請求項1に記載の混合物。

【請求項29】 前記混合物が、混合物と同一の数平均分子量を有する薬物—オリゴマー結合体の多分散混合物の被験者間変動に比べ、より低い被験者間変動を有する、請求項1に記載の混合物。

【請求項30】 前記薬物がポリペプチドである、請求項1に記載の混合物。

【請求項31】 前記ポリペプチドが、副腎皮質刺激ホルモンペプチド、アドレノメジュリンペプチド、アラトスタチンペプチド、アミリンペプチド、アミロイド β -タンパク質フラグメントペプチド、アンジオテンシンペプチド、抗生物質ペプチド、抗原性ポリペプチド、抗微生物ペプチド、アボブトーシス闊連ペプチド、心房性ナトリウム利尿ペプチド、叢細胞ペプチド、ポンベシンペプチド、骨G.L.A.ペプチド、プラジキニンペプチド、脳ナトリウム利尿ペプチド、C-ペプチド、C型ナトリウム利尿ペプチド、カルシトニンペプチド、カルシトニン遺伝子闊連ペプチド、C A R T ペプチド、カソモルフィンペプチド、走化性ペプチド、コレнстキニンペプチド、コロニー刺激因子ペプチド、コルチコルトロビン放出因子ペプチド、コルチスタチンペプチド、サイトキン

ペプチド、デルモルフィンペプチド、ダイノルフィンペプチド、エンドルフィンペプチド、エンドセリンペプチド、 ET a 受容体拮抗ペプチド、 ET b 受容体拮抗ペプチド、エンケファリンペプチド、フィプロネクチンペプチド、ガラニンペプチド、ガストリンペプチド、グルカゴンペプチド、 Gn-RH 会合ペプチド、成長因子ペプチド、成長ホルモンペプチド、 GTP-結合タンパク質 フラグメントペプチド、グアニリンペプチド、インヒビンペプチド、インスリンペプチド、インターロイキンペプチド、ラミニンペプチド、レブチンペプチド、ロイコキニンペプチド、黄体形成ホルモン放出ホルモンペプチド、マストバランペプチド、 MCD ペプチド、メラニン細胞刺激ホルモンペプチド、モルフィセプチンペプチド、モチリンペプチド、神経ペプチド、神経ペプチド γ ペプチド、神経向性因子ペプチド、オレキシンペプチド、オピオイドペプチド、オキシトシンペプチド、 PACAP ペプチド、パンクリアスタチンペプチド、胰臍ポリペプチド、副甲状腺ホルモンペプチド、副甲状腺ホルモン関連ペプチド、ペプチド T ペプチド、プロラクチン一放出ペプチド、ペプチド YY ペプチド、レニン媒質ペプチド、セクレチンペプチド、ソマトスタチンペプチド、サブスタンス P ペプチド、タキキニンペプチド、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモンペプチド、トキシンペプチド、血管作動性腸管ペプチド、パソブレッシンペプチド、及びウイルス関連ペプチドから成る群から選択される、請求項30に記載の混合物。

【請求項32】 前記オリゴマーがポリペプチドの求核性残基に共有結合している、請求項31に記載の混合物。

【請求項33】 前記オリゴマーが更に親油性成分を含む、請求項31に記載の混合物。

【請求項34】 前記ポリアルキレンギリコール成分が低級アルキルポリアルキレンギリコール成分である、請求項31に記載の混合物。

【請求項35】 前記低級アルキルポリアルキレンギリコール成分がポリエチレンギリコール成分である、請求項34に記載の混合物。

【請求項36】 前記オリゴマーが更に親油性成分を含む、請求項35に記載の混合物。

【請求項37】 前記低級アルキルポリアルキレンギリコール成分がポリプロピレンギリコール成分である、請求項34に記載の混合物。

【請求項38】 前記ポリプロピレンギリコール成分が均一である、請求項37に記載の混合物。

【請求項39】 前記オリゴマーが親油性成分を欠いており、そして前記結合体が水溶性であり及び生物膜を通過可能である様に両親媒性に平衡化されている、請求項38に記載の混合物。

【請求項40】 前記オリゴマーが薬物に共有結合している、請求項1に記載の混合物。

【請求項41】 前記オリゴマーが更に親油性成分を含む、請求項1に記載の混合物。

【請求項42】 前記ポリアルキレンギリコール成分が低級アルキルポリアルキレンギリコール成分である、請求項1に記載の混合物。

【請求項43】 前記低級アルキルポリアルキレンギリコール成分がポリエチレンギリコール成分である、請求項42に記載の混合物。

【請求項44】 前記オリゴマーが更に親油性成分を含む、請求項43に記載の混合物。

【請求項45】 前記低級アルキルポリアルキレンギリコール成分がポリプロピレンギリコール成分である、請求項42に記載の混合物。

【請求項46】 前記ポリプロピレンギリコール成分が均一である、請求項45に記載の混合物。

【請求項47】 前記オリゴマーが親油性成分を欠いており、そして前記結合体が水溶性であり及び生物膜を通過可能である様に両親媒性に平衡化されている、請求項46に記載の混合物。

【請求項48】 前記各結合体が複数のオリゴマーを含む、請求項1に記載の混合物。

【請求項49】 前記複数のオリゴマー中の各オリゴマーが同一である、請求項48に記載の混合物。

【請求項50】 前記オリゴマーが、非加水分解性結合により薬物と共有結合している第1ポリアルキレンギリコール成分及び加水分解性結合により第1ポリアルキレンギリコール成分に共有結合している第2ポリアルキレンギリコール成分を含む、請求項1に記載の混合物。

【請求項51】 前記オリゴマーが第2ポリエチレンギリコール成分に共有結合している親油性成分を更に含む、請求項1に記載の混合物。

【請求項52】 前記結合体が、各結合体が水溶性であり且つ生物膜を通過できる様に、それぞれ両親媒性に平衡化されている、請求項1に記載の混合物。

【請求項53】 請求項1に記載の混合物及び薬学上許容できるキャリアーを含む、医薬品組成物。

【請求項54】 それぞれがポリアルキレンギリコール成分を含むオリゴマーに結合した薬物を含む結合体の混合物であって、前記混合物が標準偏差約2.2ダルトン未満の分子量分布を有する混合物。

【請求項55】 前記分子量分布の標準偏差が約1.4ダルトン未満である、請求項54に記載の混合物。

【請求項56】 前記分子量分布の標準偏差が約1.1ダルトン未満である、請求項54に記載の混合物。

【請求項57】 前記ポリアルキレンギリコール成分が低級アルキルポリアルキレンギリコール成分である、請求項54に記載の混合物。

【請求項58】 前記低級アルキルポリアルキレンギリコール成分が少なくとも7個のポリアルキレンギリコールサブユニットを有する、請求項57に記載の混合物。

【請求項5 9】 前記低級アルキルポリアルキレングリコール成分がポリエチレングリコール成分である、請求項5 7に記載の混合物。

【請求項6 0】 前記オリゴマーが更に親油性成分を含む、請求項5 9に記載の混合物。

【請求項6 1】 前記低級アルキルポリアルキレングリコール成分がポリプロピレングリコール成分である、請求項5 7に記載の混合物。

【請求項6 2】 前記ポリプロピレングリコール成分が均一である、請求項6 1に記載の混合物。

【請求項6 3】 前記オリゴマーが親油性成分を欠いており、そして前記結合体が水溶性であり、生物膜を通過可能である様に両親媒性に平衡化されている、請求項6 2に記載の混合物。

【請求項6 4】 前記薬物が、副腎皮質刺激ホルモンペプチド、アドレノメジュリンペプチド、アラスタチンペプチド、アミリンペプチド、アミロイド β -ターンパク質フラグメントペプチド、アンジオテンシンペプチド、抗生物質ペプチド、抗原性ポリペプチド、抗微生物ペプチド、アボトーシス関連ペプチド、心房性ナトリウム利尿ペプチド、纖細胞ペプチド、ポンベシンペプチド、骨G L Aペプチド、ラジキニンペプチド、脳ナトリウム利尿ペプチド、C-ペプチド、C型ナトリウム利尿ペプチド、カルシトニンペプチド、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、C A R Tペプチド、カソモルフィンペプチド、走化性ペプチド、コレシストキニンペプチド、コロニー刺激因子ペプチド、コルチコルトロビン放出因子ペプチド、コルチスタチンペプチド、サイトキンペプチド、デルモルフィンペプチド、ダイノルフィンペプチド、エンドルフィンペプチド、エンドセリンペプチド、E T a受容体拮抗ペプチド、E T b受容体拮抗ペプチド、エンケファリンペプチド、フィブロネクチンペプチド、ガラニンペプチド、ガストリンペプチド、グルカゴンペプチド、G n-R H会合ペプチド、成長因子ペプチド、成長ホルモンペプチド、G T P-結合タントンパク質フラグメントペプチド、グアニリンペプチド、インヒビンペプチド、インスリンペプチド、インターロイキンペプチド、ラミニンペプチド、レブチンペプチド、ロイコキニンペプチド、黄体形成ホルモン-放出ホルモンペプチド、マストバランペプチド、M C Dペプチド、メラニン細胞刺激ホルモンペプチド、モルフィセプチド、モチリンペプチド、神経ペプチド、神経ペプチドYペプチド、神経向性因子ペプチド、オレキシンペプチド、オビオイドペプチド、オキシトシンペプチド、P A C A Pペプチド、パンクレアスタチンペプチド、鱗巣ボリペプチド、副甲状腺ホルモンペプチド、副甲状腺ホルモン関連ペプチド、ペプチドTペプチド、プロラクチン-放出ペプチド、ペプチドY Yペプチド、レニン媒質ペプチド、セクレチンペプチド、ソマトスタチンペプチド、サブスタンスPペプチド、タキキニンペプチド、甲

状腺刺激ホルモン放出ホルモンペプチド、トキシンペプチド、血管作動性腸管ペプチド、パソプレッシンペプチド、及びウイルス関連ペプチドから成る群から選択されるポリペプチドである、請求項5 4に記載の混合物。

【請求項6 5】 それぞれの結合体がポリアルキレングリコール成分を含むオリマーに結合した薬物を含む結合体の混合物であって、前記混合物が1 0, 000より大きい分散係数(D C) :

【数1】

$$DC = \frac{\left(\sum_{i=1}^n NM_i \right)^2}{\sum_{i=1}^n NM_i^2 \sum_{i=1}^n N_i - \left(\sum_{i=1}^n NM_i \right)^2}$$

(式中、nがサンプル中の異なる分子の数であり、N_iがサンプル中i番目の分子の数でありM_iがi番目の分子の質量である) を有する混合物。

【請求項6 6】 前記分散係数が1 00, 000より大きい、請求項6 5に記載の混合物。

【請求項6 7】 前記分散係数が5 00, 000より大きい、請求項6 5に記載の混合物。

【請求項6 8】 前記ポリアルキレングリコール成分が低級アルキルポリアルキレングリコール成分である、請求項6 5に記載の混合物。

【請求項6 9】 前記低級アルキルポリアルキレングリコール成分が少なくとも7個のポリアルキレングリコールサブユニットを有する、請求項6 8に記載の混合物。

【請求項7 0】 前記低級アルキルポリアルキレングリコール成分がポリエチレングリコール成分である、請求項6 8に記載の混合物。

【請求項7 1】 前記オリゴマーが更に親油性成分を含む、請求項7 0に記載の混合物。

【請求項7 2】 前記低級アルキルポリアルキレングリコール成分がポリプロピレングリコール成分である、請求項6 8に記載の混合物。

【請求項7 3】 前記ポリプロピレングリコール成分が均一である、請求項7 2に記載の混合物。

【請求項7 4】 前記オリゴマーが親油性成分を欠いており、そして前記結合体が水溶性であり、生物膜を通過可能である様に両親媒性に平衡化されている、請求項7 3に記載の混合物。

【請求項7 5】 前記薬物が、副腎皮質刺激ホルモンペプチド、アドレノメジュリンペプチド、アラスタチンペプチド、アミリンペプチド、アミロイド β -ターンパク質フラグメントペプチド、アンジオテンシンペプチド、抗生物質ペプチド、抗原性ポリペプチド、抗微生物ペプチド、アボトーシス関連ペプチド、心房性ナトリウム利尿ペプチド、纖細胞ペプチド、ポンベシンペプチド、骨G L Aペプチド、ラジキニンペプチド、脳ナトリウム

ム利尿ペプチド、C-ペプチド、C型ナトリウム利尿ペプチド、カルシトニンペプチド、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、CARTペプチド、カソモルフィンペプチド、走化性ペプチド、コレシストキニンペプチド、コロニー刺激因子ペプチド、コルチコルトロビン放出因子ペプチド、コルチスタチンペプチド、サイトキンペプチド、デルモルフィンペプチド、ダイノルフィンペプチド、エンドルフィンペプチド、エンドセリンペプチド、ET-a受容体拮抗ペプチド、ET-b受容体拮抗ペプチド、エンケファリンペプチド、フィプロネクチンペプチド、ガラニンペプチド、ガストリンペプチド、グルカゴンペプチド、Gn-RH会合ペプチド、成長因子ペプチド、成長ホルモンペプチド、GTP-結合タンパク質フラグメントペプチド、グアニリンペプチド、インヒビンペプチド、インスリンペプチド、インターロイキンペプチド、ラミニンペプチド、レブチンペプチド、ロイコキニンペプチド、黄体形成ホルモン放出ホルモンペプチド、マストバランペプチド、MCDペプチド、メラニン細胞刺激ホルモンペプチド、モルフィセプチンペプチド、モチリンペプチド、神経ペプチド、神経ペプチドYペプチド、神経向性因子ペプチド、オレキシンペプチド、オピオイドペプチド、オキシトシンペプチド、PACAPペプチド、パンクリアスタチンペプチド、胰臍ボリペプチド、副甲状腺ホルモンペプチド、副甲状腺ホルモン関連ペプチド、ペプチドTペプチド、プロラクチンー放出ペプチド、ペプチドYYペプチド、レニン媒質ペプチド、セクレチンペプチド、ソマトスタチンペプチド、サブスタンスPペプチド、タキキニンペプチド、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモンペプチド、トキシンペプチド、血管作動性腸管ペプチド、パソプレッシンペプチド、及びウイルス関連ペプチドから成る群から選択されるポリペプチドである、請求項6に記載の混合物。

【請求項7-6】 それぞれの結合体がオリゴマーに結合した薬物を含み且つ同一数のポリアルキレンゲリコールサブユニットを有する、結合体の混合物。

【請求項7-7】 前記ポリアルキレンゲリコール成分が低級アルキルポリアルキレンゲリコール成分である、請求項7-6に記載の混合物。

【請求項7-8】 前記低級アルキルポリアルキレンゲリコール成分が少なくとも7個のポリアルキレンゲリコールサブユニットを有する、請求項7-7に記載の混合物。

【請求項7-9】 前記低級アルキルポリアルキレンゲリコール成分がポリエチレンゲリコール成分である、請求項7-7に記載の混合物。

【請求項8-0】 前記オリゴマーが更に親油性成分を含む、請求項7-9に記載の混合物。

【請求項8-1】 前記低級アルキルポリアルキレンゲリコール成分がポリプロピレンゲリコール成分である、請求項7-7に記載の混合物。

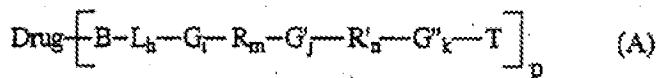
【請求項8-2】 前記ポリプロピレンゲリコール成分が均一である、請求項8-1に記載の混合物。

【請求項8-3】 前記オリゴマーが親油性成分を欠いており、そして前記結合体が水溶性であり、生物膜を通過可能である様に両親媒性に平衡化されている、請求項8-2に記載の混合物。

【請求項8-4】 前記薬物が、副腎皮質刺激ホルモンペプチド、アドレノメジュリンペプチド、アラスタチンペプチド、アミリンペプチド、アミロイドβ-タンパク質フラグメントペプチド、アンジオテンシンペプチド、抗生物質ペプチド、抗原性ポリペプチド、抗微生物ペプチド、アボトーシス関連ペプチド、心房性ナトリウム利尿ペプチド、叢細胞ペプチド、ボンベシンペプチド、骨GLAペプチド、ブラジキニンペプチド、脳ナトリウム利尿ペプチド、C-ペプチド、C型ナトリウム利尿ペプチド、カルシトニンペプチド、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、CARTペプチド、カソモルフィンペプチド、走化性ペプチド、コレシストキニンペプチド、コロニー刺激因子ペプチド、コルチコルトロビン放出因子ペプチド、コルチスタチンペプチド、サイトキンペプチド、デルモルフィンペプチド、ダイノルフィンペプチド、エンドルフィンペプチド、エンドセリンペプチド、ET-a受容体拮抗ペプチド、ET-b受容体拮抗ペプチド、エンケファリンペプチド、フィプロネクチンペプチド、ガラニンペプチド、ガストリンペプチド、グルカゴンペプチド、Gn-RH会合ペプチド、成長因子ペプチド、成長ホルモンペプチド、GTP-結合タンパク質フラグメントペプチド、グアニリンペプチド、インヒビンペプチド、インスリンペプチド、インターロイキンペプチド、ラミニンペプチド、レブチンペプチド、ロイコキニンペプチド、黄体形成ホルモン放出ホルモンペプチド、マストバランペプチド、MCDペプチド、メラニン細胞刺激ホルモンペプチド、モルフィセプチンペプチド、モチリンペプチド、神経ペプチド、神経ペプチドYペプチド、神経向性因子ペプチド、オレキシンペプチド、オピオイドペプチド、オキシトシンペプチド、PACAPペプチド、パンクリアスタチンペプチド、胰臍ボリペプチド、副甲状腺ホルモンペプチド、副甲状腺ホルモン関連ペプチド、ペプチドTペプチド、プロラクチンー放出ペプチド、ペプチドYYペプチド、レニン媒質ペプチド、セクレチンペプチド、ソマトスタチンペプチド、サブスタンスPペプチド、タキキニンペプチド、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモンペプチド、トキシンペプチド、血管作動性腸管ペプチド、パソプレッシンペプチド、及びウイルス関連ペプチドから成る群から選択されるポリペプチドである、請求項7-6に記載の混合物。

【請求項8-5】 各結合体が同一分子量を有し、且つ次式：

【化1】



(式中：Bが結合成分であり；Lがリンカー成分であり；G、G'及びG''が個々に選択されたスペーサー成分であり；Rが親油性成分であり、R'がポリアルキレングリコール成分であるか、又はR'が親油性成分であり、Rがポリアルキレングリコール成分であり；Tが端末成分であり；b、i、j、k、m及びnは、Rがポリアルキレングリコール成分である場合には個々に0又は1であり；mは1であり、そしてR'がポリアルキレングリコール成分である場合にはnは1であり；pが1から該物上にある求核性残基の数までの整数である)を有する、結合体の混合物。

【請求項8 6】 前記ポリアルキレングリコール成分が低級アルキルポリアルキレングリコール成分である、請求項8 5に記載の混合物。

【請求項8 7】 前記低級アルキルポリアルキレングリコール成分が少なくとも7個のポリアルキレングリコールサブユニットを有する、請求項8 6に記載の混合物。

【請求項8 8】 前記低級アルキルポリアルキレングリコール成分がポリエチレングリコール成分である、請求項8 6に記載の混合物。

【請求項8 9】 Rがポリエチレングリコール成分であり；R'が親油性成分であり；n及びmが1であり；i、j及びkが0である、請求項8 8に記載の混合物。

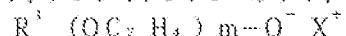
【請求項9 0】 Rが親油性成分であり；R'がポリエチレングリコール成分であり；n及びmが1であり；i、j及びkが各々0である、請求項8 8に記載の混合物。

【請求項9 1】 前記低級アルキルポリアルキレングリコール成分がポリプロピレングリコール成分である、請求項8 6に記載の混合物。

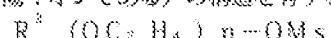
【請求項9 2】 前記ポリプロピレングリコール成分が均一である、請求項9 1に記載の混合物。

【請求項9 3】 Rがポリプロピレングリコール成分であり；mが1であり；i、j、k及びnがそれぞれ0であり；そして混合物中の各結合体が、各結合体が水溶性であり且つ生物膜を通してできる様に両親媒性に平衡化されている、請求項9 2に記載の混合物。

【請求項9 4】 前記薬物が、副腎皮質刺激ホルモンペプチド、アドレノメジュリンペプチド、アラスタチンペプチド、アミリンペプチド、アミロイドβ-ターンパク質フラグメントペプチド、アンジオテンシンペプチド、*



(式中、R¹はH又は親油性成分であり；mは1～25であり；そしてX⁺は陽イオンである)の構造を有する※



(式中、R²はH又は親油性成分であり；nは1～25である)の構造を有する化合物を含む実質的に単分散の

* 抗生物質ペプチド、抗原性ポリペプチド、抗微生物ペプチド、アボブトーシス関連ペプチド、心房性ナトリウム利尿ペプチド、纖細胞ペプチド、ポンベシンペプチド、骨G-L-Aペプチド、プラジキニンペプチド、脳ナトリウム利尿ペプチド、C-ペプチド、C型ナトリウム利尿ペプチド、カルシトニンペプチド、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、CARTペプチド、カソモルフィンペプチド、走化性ペプチド、コレシストキニンペプチド、コロニー刺激因子ペプチド、コルチコルトロビン放出因子ペプチド、コルチスタチンペプチド、サイトキンペプチド、デルモルフィンペプチド、ダイノルフィンペプチド、エンドルフィンペプチド、エンドセリンペプチド、ET-a受容体拮抗ペプチド、ET-b受容体拮抗ペプチド、エンケファリンペプチド、フィプロネクチンペプチド、ガラニンペプチド、ガストリンペプチド、グルカゴンペプチド、G-n-R-H会合ペプチド、成長因子ペプチド、成長ホルモンペプチド、GTP-結合タンパク質フラグメントペプチド、グアニリンペプチド、インヒビンペプチド、インスリンペプチド、インターロイキンペプチド、ラミニンペプチド、レブチンペプチド、ロイコキニンペプチド、黃体形成ホルモン放出ホルモンペプチド、マストバランペプチド、MCDペプチド、メラニン細胞刺激ホルモンペプチド、モルフィセプチド、モチリンペプチド、神経ペプチド、神経ペプチドYペプチド、神経向性因子ペプチド、オレキシンペプチド、オピオイドペプチド、オキシトシンペプチド、PAPCapeプチド、パンクレアスタチンペプチド、膝臍ボリペプチド、副甲状腺ホルモンペプチド、副甲状腺ホルモン関連ペプチド、ペプチドTペプチド、プロラクチン-放出ペプチド、ペプチドYYペプチド、レニン媒質ペプチド、セクレチンペプチド、ソマトスタチンペプチド、サブスタンスPペプチド、タキキニンペプチド、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモンペプチド、トキシンペプチド、血管作動性腸管ペプチド、パソブレッシンペプチド、及びウイルス関連ペプチドから成る群から選択されるポリペプチドである。請求項8 5に記載の混合物。

【請求項9 5】 各結合体がポリエチレングリコール成分を含むオリゴマーに結合した薬物を含む、結合体の実質的に単分散の混合物を合成する工程であって、前記工程が、式1：

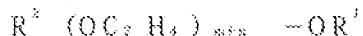
(1)

※ 化合物を含む実質的に単分散の混合物と、式1 I :

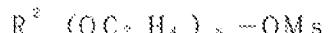
(I I)

混合物とを、式1 I I :

11

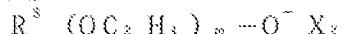


の構造を有するポリマーを含む実質的に単分散の混合物を生じるのに十分な条件の下に反応させ、式111のポリマーを含む実質的に単分散の混合物を活性化し、薬物と反応できる活性化ポリマーの実質的に単分散の混合物を提供し、各結合体がm+n個のサブユニットを有するポリエチレングリコール成分を含むオリゴマーに結合した薬物を含む結合体の実質的に単分散の混合物を生じるのに十分な条件の下に、活性化ポリマーの実質的に単分散の混合物と薬物の実質的に単分散の混合物とを反応させることを含む、工程。

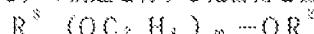


の構造を有する化合物を含む実質的に単分散の混合物を提供するのに十分な条件の下に反応させることを更に含む、請求項95に記載の工程。

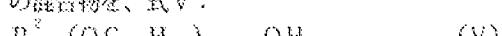
【請求項100】 式VII:



(式中、R²はベンジル、トリチル又はTHPであり、X₂⁺は陽イオンである)の構造を有する化合物を含む★20

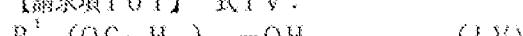


の構造を有する化合物を含む実質的に単分散の混合物を生じるのに十分な条件の下に反応させ、式VIIIの構造を有する化合物を含む実質的に単分散の混合物を、式V:

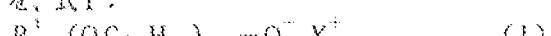


の構造を有する化合物を含む実質的に単分散の混合物を提供するのに十分な条件の下に反応させることを更に含む、請求項95に記載の工程。

【請求項101】 式IV:



の構造を有する化合物を含む実質的に単分散の混合物を、式I:



の構造を有する化合物を含む実質的に単分散の混合物を生じるのに十分な条件の下に反応させることを更に含む、請求項95に記載の工程。

【請求項102】 実質的に単分散の混合物の活性化は、前記式111のポリマーの実質的に単分散の混合物とN-ヒドロキシスクシンイミドとを反応させ、薬物と反応できる活性化ポリマーを生じることを含む、請求項95に記載の工程。

【請求項103】 前記薬物がポリペプチドであり、前記活性化ポリマーの実質的に単分散の混合物と、ポリペプチドの実質的に単分散の混合物との反応が、活性化ポリマーの実質的に単分散の混合物とポリペプチドの1又はそれ以上のアミノ官能基とを反応させて、結合体の実質的に単分散の混合物を提供することを含み、各結合体は、m+n個のサブユニットを有するポリエチレングリコール成分を含むオリゴマーに結合したポリペプチドを

50

12

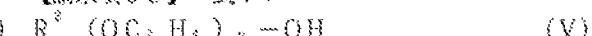
(111)

* 【請求項96】 前記R²が脂肪酸成分又は脂肪酸成分のエステルである、請求項95に記載の工程。

【請求項97】 前記脂肪酸成分又は脂肪酸成分のエステルが、少なくとも5個の炭素原子の長さのアルキル成分を含む、請求項96に記載の工程。

【請求項98】 R²がメチル基である、請求項95に記載の工程。

【請求項99】 式V:



の構造を有する化合物を含む実質的に単分散の混合物とメタンスルホニルハロゲン化物とを、式I1:

(I1)



(式中のR²は親油性成分である)の構造を有する化合物を含む実質的に単分散の混合物と、式VII:

(VII)

★ 実質的に単分散の混合物とを、式VIII:

(VIII)

含む、請求項95に記載の工程。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は薬物-オリゴマー結合体に関する。

【0002】

【従来の技術】 タンパク質及びポリペプチドのような医薬活性分子は、薬物-オリゴマー結合体の多分散混合物を提供することを目的としてポリエチレングリコールの多分散混合物又はポリマーを含むポリエチレングリコールの多分散混合物と結合されてきた。例えばDavisらの米国特許第4,179,337号は、インスリンのようなポリペプチドと例えばユニオンカーバイド社(Union Carbide)より供給されているMPEG-C-1900及びMPEG-5000のような各種ポリエチレングリコールとの結合を提案している。Greenwaldの米国特許第5,567,422号は生物学的に活性な求核体と、5,000ダルトンの数平均分子量を有するm-P EG-OH(ユニオンカーバイド)との結合を提案している。Greenwaldの米国特許第5,405,877号は、ウシヘモグロビンと、5,000ダルトンの数平均分子量を有するm-P EGカルボン酸を使用し調製されたチアゾリジンチオン活性化PEGと反応させることを提案している。Erkwall等の米国特許第5,359,030号は、インスリンのようなポリペプチドとポリエチレングリコール修飾グリコ脂質ポリマー及びポリエチレングリコール修飾脂質ポリマーとを結合させることを提案する。この特許では、各組合せより生ずるポリマーの数平均分子量は約5

50

00から約10,000ダルトンの範囲であることが好ましい。PEGは典型的にはエチレンオキシドの塩基触媒型開環重合により作られる。反応は、エチレングリコールにエチレンオキシドを、触媒としての水酸化カリウムと共に加えることで開始される。このプロセスは所定の分子量範囲内にある数平均分子量を有するポリエチレングリコールポリマーの多分散混合物を生ずる。例えばワイスコンシン州、ミルウォーキーのシグマーアルドリッヂ社より発売されているPEG製品は、PEG400(M_w 380-420)；PEG1,000(M_w 950-1,050)；PEG1,500(M_w 1,400-1,600)及びPEG2,000(M_w 1,900-2,200)のような多分散混合物の形で提供される。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】ポリアルキレングリコールを含む薬物—オリゴマー結合体の非多分散混合物の提供が望まれる。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明の実施形態によるポリアルキレングリコールを含む薬物—オリゴマー結合体の混合物は、同様の結合体の多分散混合物にあって本発明による混合物と同一数平均分子量を有する多分散混合物に比べ、より高いインピボ活性を有する。この高活性の結果、必要とされる投与量は少なくなるだろう。さらに、本発明の実施形態によるポリアルキレングリコールを含む薬物—オリゴマー結合体の混合物は、同様の結合体の多分散混合物に比べ腸内のインピトロモデルを生存させることについてより有効であろう。更に、本発明の実施形態によるポリアルキレングリコールを含む薬物—オリゴマー結合体の混合物は、同様の結合体の多分散混合物に比べ被験者間での変動を小さくするだろう。

【0005】本発明の実施形態によれば、ポリエチレングリコール成分を含んでいるオリゴマーに結合された薬物をそれぞれが含んでいる結合体の実質的単分散混合物が提供される。混合物は好ましくは単分散の混合物であり、より好ましくは純粹な单分散の混合物である。ポリアルキレングリコール成分は、好ましくは少なくとも2、3又は4個のポリアルキレングリコールサブユニットを有する。最も好ましくは、ポリアルキレングリコール成分は、少なくとも7個のポリアルキレングリコールサブユニットを有する。ポリアルキレングリコール成分は好ましくはポリエチレングリコール成分又はポリブロピレングリコール成分である。オリゴマーは好ましくは親油性成分を更に含む。結合体は好ましくは、結合体が水溶性であり且つ生物膜を通過できる様に両親媒性に平衡化されている。オリゴマーは非加水分解性結合により薬物と共有結合している第1ポリアルキレングリコール成分及び加水分解性結合によって第1ポリアルキレングリコール成分と共有結合している第2ポリアルキレン

リコール成分を含んでよい。

【0006】本発明の別の実施形態によれば、各結合体がポリアルキレングリコール成分を含むオリゴマーに結合した薬物を含んでいる結合体の実質的単分散混合物にあって、混合物が実質的単分散混合物と同一の数平均分子量を有している薬物—オリゴマー結合体の多分散混合物のインピボ活性に比べてより大きなインピボ活性を有している実質的単分散混合物が提供される。

【0007】本発明の別の実施形態によれば、各結合体がポリアルキレングリコール成分を含むオリゴマーに結合した薬物を含んでいる結合体の実質的単分散混合物にあって、混合物が実質的単分散混合物と同一の数平均分子量を有する薬物—オリゴマー結合体の多分散混合物のインピトロ活性に比べてより大きなインピトロ活性を有している実質的単分散混合物が提供される。

【0008】本発明の別の実施形態によれば、各結合体がポリアルキレングリコール成分を含むオリゴマーに結合した薬物を含む結合体の実質的単分散混合物にあって、混合物が実質的単分散混合物と同一の数平均分子量を有する薬物—オリゴマー結合体の多分散混合物のキモトリプシンによる分解に対する抵抗性と比べた場合にキモトリプシンによる分解に対し高い抵抗性を有している実質的単分散の混合物が提供される。

【0009】本発明のさらに別の実施形態によれば、各結合体がポリアルキレングリコール成分を含むオリゴマーに結合した薬物を含む結合体の実質的単分散混合物にあって、混合物が実質的単分散混合物と同一の数平均分子量を有する薬物—オリゴマー結合体の多分散混合物の被験者間変動に比べ、より小さい被験者変動を有している結合体の実質的単分散混合物が提供される。

【0010】本発明の更に別の実施形態によれば、各結合体がポリアルキレングリコール成分を含むオリゴマーに結合した薬物を含む結合体の混合物にあって、混合物が約2.2ダルトンより小さい標準偏差を有する分子量分布を有している結合体の混合物が提供される。

【0011】本発明の更に別の実施形態によれば、各結合体がポリアルキレングリコール成分を含むオリゴマーに結合した薬物を含む結合体の混合物にあって、混合物が10,000より大きな分散係数(DC)を有するものであり、DCが

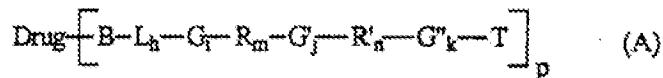
【数2】

$$DC = \frac{\left(\sum_{i=1}^n NM_i \right)^2}{\sum_{i=1}^n NM_i^2 \sum_{i=1}^n N_i - \left(\sum_{i=1}^n NM_i \right)^2}$$

(式中：nがサンプル中の異なる分子の数であり；N_iがサンプル中にあるi番目の分子の数であり；そしてM_iがi番目の分子の質量である。) である結合体の混合

物が提供される。

【0012】本発明の別の実施形態によれば、各結合体がオリゴマーに結合した薬物を含み、同一の数のポリアルキレングリコールサブユニットを有する、結合体の混合物をが提供される。



(式中：Bが結合成分であり；Lがリンカー成分であり；G、G'及びG''が個々に選択されたスペーサー成分であり；Rが親油性成分でありR'がポリアルキレングリコール成分であるか、又はR'が親油性成分でありRがポリアルキレングリコール成分であり；Tが端末成分であり；h、i、j、k、m及びnはRがポリアルキレングリコール成分である場合には独立に0又は1であり；mは1であり、そしてR'がポリアルキレングリコール成分である場合にはnは1であり；pが1から薬物上にある求核性残基の数までの整数である)を有する、結合体の混合物が提供される。

【0014】本発明の結合体の混合物を含む医薬品組成物及びそれら医薬品組成物の有効量を投与することで治療を必要としている被験者の病的状態を治療する方法も提供される。さらに、このような結合体混合物を合成する方法が提供される。

【0015】本発明の実施形態による薬物-オリゴマー結合体の混合物は、通常の多分散性薬物オリゴマー結合体の混合物に比べた場合のインビオ活性の増加及び／又は被験者間変動の低下、及び／又はキモトリシブシンによる分解の低下を提供する。

【0016】

【発明の実施の形態】本発明はここに記載の好適実施形態に関し記述されるだろう。しかし、これらの実施形態は、発明を例示することを目的とするものであり、クリームにより規定される発明の範囲を限定することを意図しないことを理解すべきである。

【0017】ここに使用される場合、用語「非多分散」は、Davisらの米国特許第4,179,337号；Greenwaldの米国特許第5,567,422号；Greenwaldらの米国特許第5,405,877号；及びEkwuribiaの米国特許第5,359,030号に記載の多分散混合物と対照的である分散性を有する化合物の混合物を記載するのに用いられる。

【0018】ここで使用されるように、用語「実質的単分散」は混合物中の化合物の少なくとも約95%が同一分子量を有する化合物の混合物を記載するのに用いられる。

【0019】ここで使用されるように、用語「単分散」は混合物中の化合物の約100%が同一分子量を有する化合物の混合物を記載するのに用いられる。

【0020】

ここで使用されるように、用語「純粋な単分散」は、混合物中の化合物の少なくとも約95%が同一分子量及び同一分子構造を有する化合物の混合物であることを記載するのに用いられる。従って、実質的に純粋な単分散の混合物は実施的単分散の混合物であるが、実質的単分散混合物は必ずしも実質的に純粋な単分散の混合物ではない。

【0021】ここで使用されるように、用語「純粋単分散」は混合物中の化合物の約100%が同一分子量及び同一分子構造を有する化合物の混合物であることを記載するのに用いられる。即ち純粋単分散の混合物は単分散の混合物であるが、単分散の混合物は必ずしも純粋単分散の混合物ではない。

【0022】ここで使用されるように、用語「重量平均分子量」は、混合物中のある分子の重率に、混合物中の各分子の分子質量をかけた積の合計として定義される。「重量平均分子量」はシンボルM_wで表される。

【0023】ここで使用されるように、用語「数平均分子量」は、混合物の総重量を混合物中の分子数で除したものとして定義され、シンボルM_nで表される。

【0024】ここで使用されるように、用語「分散計数」(DC)は次式：

【数3】

$$DC = \frac{\left(\sum_{i=1}^n NM_i \right)^2}{\sum_{i=1}^n NM_i^2 \sum_{i=1}^n N_i - \left(\sum_{i=1}^n NM_i \right)^2}$$

(式中、nはサンプル中の異なる分子の数であり；N_iはサンプル中にある1番目の分子の数であり；そしてM_iは1番目の分子の質量である)により規定される。

【0025】ここで使用されるように、用語「被験者内変動」は、異なる時間に被験者に同一用量の薬物又は医薬品組成物を投与した場合の、同一被験者間に生じた活性の変動を意味する。

【0026】ここで使用されるように、用語「被験者間変動」は、各被験者に同一用量の特定薬物又は医薬品組成物を投与した場合の、2又はそれ以上の被験者間に見られる活性の変動を意味する。

【0027】ここで使用されるように、「ポリアルキレングリコール」はポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール及びポリブチレングリコールのような直

鎖型は枝分かれ型ポリアルキレングリコールポリマーを表し、ポリアルキレングリコールのモノアルキルエーテルを含む。用語「ポリアルキレングリコールサブユニット」は単一のポリアルキレングリコール単位を意味する。例えば、ポリエチレングリコールサブユニットは $-O-CH_2-CH_2-O-$ である。

【0028】ここで使用されるように、用語「親油性」は、脂肪中の溶解能及び／又は生物膜を貫通する、相互作用する及び／又は横切る能力を意味し、用語「親油性成分」又は「親油体」は親油性及び／又は別の化学成分に結合した時にその化学成分の親油性を増加させる物質を意味する。親油性成分の例にはアルキル、脂肪酸、脂肪酸エステル、コレステリル、アダマンチル等があるが、これらに限定されない。

【0029】ここで使用されるように、用語「低級アルキル」は1ないし5個の炭素原子を有する置換型又は非置換型アルキル成分を表す。

【0030】ここで使用されるように、用語「高級アルキル」は6個以上の炭素原子を有する置換型又は非置換型アルキル成分を表す。

【0031】ここで使用されるように、用語「薬物」は、本発明の方法で結合可能である治療用化合物を表す。本発明に有用な治療用化合物の代表的被限定分類は、次の治療薬分類に属するものと含む：ACE-阻害剤；抗狭心症薬；抗不整脈薬；抗喘息薬；抗コレステロール血症薬；抗運動薬；抗下痢薬；抗下痢製剤；抗ヒスタミン薬；抗高血圧薬；抗感染薬；抗炎症薬；抗脂質薬；抗躁病薬；抗催吐剤；抗脳卒中剤；抗甲状腺製剤；抗腫瘍薬；抗咳薬；抗尿酸薬；抗ウイルス薬；アクネ薬；アルカロイド；アミノ酸製剤；同化薬；鎮痛薬；麻酔薬；血管新生阻害剤；制酸剤；抗關節炎薬；抗生物質；抗凝固薬；制吐剤；抗体薬；抗寄生虫薬；抗精神病薬；抗発熱剤；抗痙攣剤；抗血栓剤；不安緩和剤；食欲増進剤；食欲抑制剤； β 遮断薬；氣管支擴張剤；心臓血管薬；脳血管拡張剤；キレート剤；コレントキニン拮抗薬；化学療法剤；認識活性化剤；避妊薬；冠動脈拡張剤；咳抑制剤；鬱血除去剤；消臭剤；皮膚科薬；糖尿病薬；利尿剤；皮膚軟化薬；酵素；造血薬；去痰薬；排卵誘発剤；抗真菌剤；胃腸薬；成長制御剤；ホルモン置換剤；高血糖薬；低血糖薬；緩下剤；偏頭痛治療薬；ミネラル補給剤；粘膜溶解剤；催眠薬；神経弛緩薬；神経筋薬；NSAIDS；栄養補給剤；末梢血管弛緩薬；ポリペプチド；プロスタグランジン；向精神薬；レニン抑制剤；呼吸器官刺激剤；ステロイド；興奮剤；交感神経抑制剤；甲状腺製剤；トランキライザー；子宮弛緩剤；鎮製剤；血管収縮薬；血管擴張剤；目眩剤；ビタミン及び創傷治療薬。

【0032】薬物は好ましくはポリペプチドである。本発明に有用であるポリペプチドの非限定例は以下を含む：ACTH、ヒト；ACTH1-10；ACTH1-

13、ヒト；ACTH1-16、ヒト；ACTH1-17；ACTH1-24、ヒト；ACTH4-10；ACTH4-11；ACTH6-24；ACTH7-38、ヒト；ACTH18-39、ヒト；ACTH、ラット；ACTH12-39、ラット； β 細胞トロビン（ACTH22-39）；ビオチニル-ACTH1-24、ヒト；ビオチニル-ACTH7-38；ヒト；コルチコステチン、ヒト；コルチコステチン、ウサギ；[Met(O)²、Dlys⁸、Phe⁹]ACTH4-9、ヒト；[Met(O)²、Dlys⁸、Phe⁹]ACTH4-9、ヒト；N-アセチル、ACTH1-17、ヒト；及びエピラチドを含む副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）ペプチドであるが、これらに限定されない。

【0033】アドレノメデュリンペプチド：これは、アドレノメデュリン、アドレノメデュリン1-52、ヒト；アドレノメデュリン1-12、ヒト；アドレノメデュリン13-52、ヒト；アドレノメデュリン22-52、ヒト；プローアドレノメデュリン45-92、ヒト；プローアドレノメデュリン153-185、ヒト；

20 アドレノメデュリン1-52、ブタ；プローアドレノメデュリン（N-20）、ブタ；アドレノメデュリン1-50、ラット；アドレノメデュリン11-50、ラット及びプロAM-N20（プロアドレノメデュリンN-端末20ペプチド）、ラットを含むが、これらに限定されない。

【0034】アラスタチン（アラタ体抑制ホルモン）ペプチド：これは、アラスタチンI；アラスタチンII；アラスタチンIII；及びアラスタチンIVを含むが、これらに限定されない。

【0035】アミリンペプチド：これは、アセチルアミリン8-37、ヒト；アセチル化アミリン8-37、ラット；AC187アミリン拮抗剤；AC253アミリン拮抗剤；AC625アミリン拮抗剤；アミリン8-37、ヒト；アミリン（IAPP）ネコ；アミリン（インスリノーマ又は島アミロイドポリペプチド（IAP-P））；アミリンアミド、ヒト；アミリン1-13（糖尿病会合ペプチド1-13）、ヒト；アミリン20-29（IAPP20-29），ヒト；AC625アミリン拮抗剤；アミリン8-37、ヒト；アミリン（IAP-P）ネコ；アミリン、ラット；アミリン8-37、ラット；ビオチニルアミリン、ラット；及びビオチニルアミリンアミド、ヒトを含むが、これらに限定されない。

【0036】アミロイド β -ターンパク質フラグメントペプチド：これは、アルツハイマー病 β -ターンパク質12-28（SP17）；アミロイド β -ターンパク質25-35；アミロイド β /A4-ターンパク質前駆体328-332；アミロイド β /A4ターンパク質前駆体（APP）319-335；アミロイド β ターンパク質1-43；アミロイド β ターンパク質1-42；アミロイド β -

タンパク質1-40；アミロイド β -タンパク質10-20；アミロイド β -タンパク質22-35；アルツハイマー病 β -タンパク質(SP28)； β -アミロイドペプチド1-42、ラット； β -アミロイドペプチド1-40、ラット； β -アミロイド1-11； β -アミロイド31-35； β -アミロイド32-35； β -アミロイド35-25； β -アミロイド/A4タンパク質前駆体96-110； β -アミロイド前駆体タンパク質657-676； β -アミロイド1-38；[G1n¹¹]；アルツハイマー病 β -タンパク質；[G1n¹¹]； β -アミロイド1-40；[G1n¹¹]； β -アミロイド6-40；アルツハイマー病アミロイドの非-Aβ成分(NAC)；P3、(Aβ17-40)アルツハイマー病アミロイド β -ペプチド；及びSAP(血清アミロイドP成分)194-204を含むが、これらに限定されない。

【0037】アンギオテンシンペプチド：これは、A-779；A1a-Pro-Gly-アンギオテンシンI；[Ile³、Val⁵]；アンギオテンシンII；アンギオテンシンII抗ペプチド；アンギオテンシンフラグメント108-122；アンギオテンシンフラグメント108-123；アンギオテンシンII変換酵素阻害剤；アンギオテンシンI、ヒト；アンギオテンシンI変換酵素基質；アンギオテンシンI-1-7、ヒト；アンギオペプチド；アンギオテンシンI、ヒト；アンギオテンシンII抗ペプチド；アンギオテンシンII-1-4、ヒト；アンギオテンシンII-3-8、ヒト；アンギオテンシンII-4-8、ヒト；アンギオテンシンII-5-8、ヒト；アンギオテンシンII([Des-Asp¹]；アンギオテンシンII)、ヒト；アンギオテンシンII限害剤([Ile³]；アンギオテンシンII)；アンギオテンシンII変換酵素阻害剤(Neothunnus macropetrus)；[Asn¹、Val⁵]；アンギオテンシンI、アンコウ；[Asn¹、Val⁵、Asn⁹]；アンギオテンシンI、サケ；[Asn¹、Val⁵、Gly⁹]；アンギオテンシンI、ウナギ；[Asn¹、Val⁵]；アンギオテンシンI-1-7、ウナギ、アンコウ、サケ；[Asn¹、Val⁵]；アンギオテンシンII；ビオチニル-アンギオテンシンI、ヒト；ビオチニル-アンギオテンシンII、ヒト；ビオチニル-A1a-A1a-A1a-；アンギオテンシンII；[Des-Asp¹]；アンギオテンシンI、ヒト；[p-アミノフェニルアラニン⁹]；アンギオテンシンII；レニン基質(アンギオテンシノーゲン1-13)、ヒト；ブレアンギオテンシノーゲン1-14(レニン基質テトラデカペプチド)、ヒト；レニン基質テトラデカペプチド(アンギオテンシンI-14)、ブタ；[Sar¹]；アンギオテンシンII、[Sar¹]；アンギオテンシンII-7アミド；[Sar¹、Ala⁵]；アンギオテンシ

ンシンII；[Sar¹、Ile³]；アンギオテンシンII、[Sar¹、Thr⁵]；アンギオテンシンII；[Sar¹、Tyr(Me)⁵]；アンギオテンシンII(サルメシン)；[Sar¹、Val⁵、Ala⁹]；アンギオテンシンII；[Sar¹、Ile³]；アンギオテンシンII；合成テトラデカペプチドレン基質(No. 2)；[Val¹]；アンギオテンシンIII；[Val¹]；アンギオテンシンII；[Val¹]；アンギオテンシンI；[Val¹]；Asn⁹]；アンギオテンシンI、ウシガエル；及び[Val¹、Ser⁹]；アンギオテンシンI、ニワトリを含むがこれに限定されない。

【0038】Ac-SQNY；バクテンネシン、ウシ；CAP37(20-44)；カルボメトキシカルボニル-DPro-DPhe-OBzI；CD36ペプチドP139-155；CD36ペプチドP93-110；セクロビンA-メリチンハイブリッドペプチド[CA(1-7)M(2-9)NH₂]；セクロビンB、遊離酸；CYS(Bz1)84CDフラグメント81-92；デフェニシン(ヒト)HNP-2；デルマセプチン；免疫刺激ペプチド、ヒト；ラクトフェリシン、ウシ(BLF C)；及びマガイニンスペーサーを含むがこれに限定されない抗生物質ペプチド。

【0039】アデノウイルス；炭素病；百日咳菌；ボツリヌス中毒；ウシ鼻氣管炎；カタル球菌；イヌ肝炎；イヌジステンバー；クラミジア；コレラ；コクシジウム症；牛痘；サイトメガロウイルス； Dengue熱； Dengueトキソプラズマ症；ジフテリア；脳炎；毒素原性大腸菌；エブショタインバーウィルス；ウマ脳脊髄炎；ウマ伝染性貧血症；ウマインフルエンザ；ウマ肺炎；ウマライノウイルス；大腸菌；ネコ白血病；フラビウイルス；グロブリン；b型ヘモフィルスインフルエンザ；ヘモフィルスインフルエンザ；インフルエンザ菌、ヘモフィルス百日咳；ヘルコバクターピロ；ヘモフィルス；肝炎；A型肝炎；B型肝炎；C型肝炎；ヘルペスウイルス；H1V；H1V-1ウイルス；H1V-2ウイルス；HTLV；インフルエンザ；日本脳炎；クレブシラ種；レジオネラ；ニューモフィラ；リーシュマニア；ハンセン病；ライム病；マラリア；免疫原；麻疹；結膜炎；結膜炎菌；結膜炎菌ポリサッカライド群A；結膜炎菌ポリサッカライド群B-C；流行性耳下腺炎；流行性耳下腺炎ウイルス；マイコバクテリア；ヒト型結核菌；ナイセリア；淋菌；結膜炎菌；ヒツジブルータング；ヒツジ脳炎；乳頭瘤；パラインフルエンザ；パラミクソウイルス；百日咳；ベスト；肺炎球菌；ニューモシラスカリニ；肺炎；ボリオウイルス；プロテウス種；綠膿菌；狂犬病；シンシチアルウイルス；ロタウイルス；風疹；サルモエラ；住血吸虫；赤痢菌；サル免疫不全ウイルス；瘧疾；黄色ブドウ球菌；ブドウ球菌種；肺炎鏈球菌；化膿链球菌；連鎖球菌種；ブタインフルエンザ；破傷風；梅

21

海トレボネーマ；チフス；ワクシニア；水痘帶状疱疹ウイルス及びビブリオコレラを含むがこれに限定されない、病気及び／又は病気の原因菌に対する亢進された免疫反応を惹起でき、免疫反応を高め、及び／又は免疫効果的反応を誘導できる抗原性ペプチド。

【0040】ブフォリン1；ブフォリン1'；セクロビンA；セクロビンB；セクロビンP1、ブタ；ガエグリン2 (*Rana rugosa*)；ガエグリン5 (*Rana rugosa*)；インドリシン；プロテグリン-
(PG)-1；マガイニン1；及びマガイニン2；及び
T-22 [Tyr⁵, 12, Lys⁷] - ポリーフェル
ヌシン1-ペプチドを含むが、これらに限定されない抗
細菌ペプチド。

【0041】アルツハイマー病βタンパク質 (5P2
8)；カブライン阻害剤ペプチド；カブサーゼー1阻害
剤V；カブサーゼー3、基質IV；カブサーゼー1阻害
剤I、細胞透過型；カスバーゼー1阻害剤V1；カスバ
ーゼー3基質1-1、螢光性；カスバーゼー1基質V、
螢光性；カスバーゼー3阻害剤I、細胞透過型；カスバ
ーゼー6 ICE阻害剤1-11；[Des-Ac, ビオチ
ン]-ICE阻害剤1-11；IL-1B変換酵素 (IC
E) 阻害剤1-1；IL-1B変換酵素阻害剤 (ICE)
基質IV；MDL28170；及びMG-132を含む
がこれらに限定されないアボトーシス関連ペプチド。

【0042】 α -ANP (α -c_hANP)、ニワトリ；アンタントンチン；ANP1-11、ラット；ANP8-30、カエル；ANP11-30、カエル；ANP-21 (fANP-21)、カエル；ANP-24 (fANP-24)、カエル；ANP-30、カエル；ANP フラグメント5-28、ヒト、イヌ；ANP-7-23、ヒト；ANPフラグメント7-28、ヒト、イヌ； α -心房性ナトリウム利尿ペプチド1-28、ヒト、イヌA71915、ラット；心房性ナトリウム利尿因子8-33、ラット；心房性ナトリウム利尿ペプチド3-28、ヒト；心房性ナトリウム利尿ペプチド4-28、ヒト、イヌ；心房性ナトリウム利尿ペプチド5-27；ヒト；心房性ナトリウム利尿性ペプチド (ANP)、ウナギ；アトリオペプチド1、ラット、ウサギ、マウス；アトリオペプチド11、ラット、ウサギ、マウス；アトリオペプチド111、ラット、ウサギ、マウス；心房性ナトリウム利尿因子 (rANF)、ラット、オーリクリンA (ラットANF126-149)；オーリクリンB (ラットANF126-150)； β -ANP (1-28、ダイマー、アンチパラレル)； β -rANF17-48；ビオチニル- α -ANP1-28、ヒト、イヌ；ビオチニル-心房性利尿因子 (ビオチニル-rANF)、ラット、カルジョジラチン1-16、ヒト；C-ANF4-23、ラット；Des-[Cys¹⁰⁰、Cys¹²¹] - 心房性利尿因子104-126、ラット；[Met(O)¹²] ANP1

10

20

30

40

50

22

-28、ヒト；[Mpr⁷、DA1a⁸] ANP7-28、アミド、ラット；ブレブロー-ANF104-116、ヒト；ブレブロー-ANF26-55 (ブロANF1-30)、ヒト；ブレブロー-ANF56-92 (ブロANF31-67)、ヒト；ブレブロー-ANF104-123、ヒト；[Tyr⁹] -アトリペプチド1、ラット、ウサギ、マウス；[Tyr⁹] -アトリペプチド1、ラット、ウサギ、マウス；[Tyr⁹] -ブレブロー-ANF104-123、ヒト；ウロジラチン (CDD/ANP95-126)；心室性ナトリウム利尿ペプチド (VNP)、ウナギ；及び心室性ナトリウムペプチド (VNP)、ニジマスを含むがこれに限定されない心房性ナトリウム利尿ペプチド。

【0043】 α -囊細胞ペプチド； α -囊細胞ペプチド1-9； α -囊細胞ペプチド1-8； α -囊細胞ペプチド1-7； β -囊細胞因子；及びガンマ-囊細胞因子を含むがこれに限定されない囊細胞ペプチド。

【0044】 α -s1カゼイン101-123 (牛
乳)；ビオチニル-ポンベシン；ポンベシン8-14；
ポンベシン [Leu¹³-psi(CH₂NH)Leu¹⁴] -ポンベシン；[D-Phe⁵、Des-Met¹⁴] -ポンベシン6-14エチルアミド；[D-Phe¹²] ポンベシン；[D-Phe¹²、Leu¹⁴] -ポンベシン、[Tyr⁴] -ポンベシン及び[Tyr⁴、D-Phe¹²] -ポンベシンを含むがこれらに限定され
ないポンベシンペプチド。

【0045】骨GLAタンパク質；骨GLAタンパク質45-49；[Glu¹⁷、Gla^{23, 24}] -オステオカルシン1-49、ヒト；ミクロペプチド-2 (M30 P-2)；オステオカルシン1-49ヒト；オステオカルシン37-49、ヒト；及び[Tyr³⁸、Phe^{38, 48}] 骨GLAタンパク質38-49、ヒトを含むがこれに限定されない骨GLAペプチド (BGP)。

【0046】[Ala^{2, 3}、des-Pro³] -ブ
ラジキニン；ブラジキニン；ブラジキニン (ホウフィ
ン、ガ-)；ブラジキニン増強ペプチド；ブラジキニ
ン1-3；ブラジキニン1-5；ブラジキニン1-6；ブ
ラジキニン1-7；ブラジキニン2-7；ブラジキニ
ン2-9；[D-Phe⁷] ブラジキニン；[Des-Arg¹⁰] -Lys
40 -ブラジキニン；[Des-Arg¹⁰] -Lys -
ブラジキニン ([Des-Arg¹⁰] -カリジ
ン)；[D-N-Me-Phe⁷] -ブラジキニン；
[Des-Arg³、Leu⁸] -ブラジキニン；Lys -
ブラジキニン (カリジン)；Lys -[Des-Arg³、Leu⁸] -
ブラジキニン ([Des-Arg³、Leu⁸] -カリジ
ン)；[Lys⁵-Hy
p³] -ブラジキニン；オバキニン；[Lys⁵、Ala³] -
ブラジキニン；Met-Lys -ブラジキニ
ン；ペプチドK12ブラジキニン増強ペプチド；[(p
C1) Phe^{5, 9}] -ブラジキニン；T-キニン (1

50

23

[Le-Ser-ブラジキニン) ; [Tbi^{3,4}] , D-Phe'] - ブラジキニン; [Tyr⁹] - ブラジキニン; [Tyr³] - ブラジキニン; [Tyr⁸] - ブラジキニン; 及びカリクレインを含むがこれに限定されないブラジキニンペプチド。

【0047】BNP 32、イヌ；BNP様ペプチド、ウナギ；BNP-32、ヒト；BNP-45、マウス；BNP-26、ブタ；BNP-32、ブタ；ビオチニル-BNP-32、ブタ；BNP-32、ラット；ビオチニル-BNP-32、ラット；BNP-45(BNP 51-95、5K心臓ナトリウム利尿ペプチド)、ラット；及び[Tyr¹]—BNP 1-32、ヒトを含むが、これらに陽性されない豚ナトリウム利尿ペプチド。

【10048】 C-ペプチド、及び $[Ty^r]$ -C-ペプチド、ヒトを含むが、これに限定されないC-ペプチド。

【0049】C型ナトリウム利尿ペプチド、ニウトリ；
 C型ナトリウム利尿ペプチド-22 (CNP-22)、
 ブタ、ラット、ヒト；C型ナトリウム利尿ペプチド-5
 3 (CNP-53)、ヒト；C型ナトリウム利尿ペプチド-5
 3 (CNP-53)、ブタ、ラット；C型ナトリウム利尿ペプチ
 ド-53 (ブタ、ラット) 1-29 (C
 NP-53 1-29)；ブレプロ-CNP 1-27、
 ラット；ブレプロ-CNP 30-50、ブタ、ラット；
 バソナトリンペプチド (VNP)；及び [Tyr^6]—
 C型ナトリウムペプチド-22 ([Tyr^6])—CNP
 -22) を含むが、これに限定されないC-型ナトリウ
 ムペプチド。

【0050】ビオチニルーカルシトニン、ヒト；ビオチニルーカルシトニン、ラット；ビオチニルーカルシトニン、サケ；カルシトニン、ニワトリ；カルシトニン、ウナギ；カルシトニン、ヒト；カルシトニン、ブタ；カルシトニン、ラット；カルシトニン、サケ；カルシトニン1-7、ヒト；カルシトニン8-32、サケ；カタカルシン(PDN-21) (C-プロカルシトニン)；及びN-プロCT(アミノ末端プロカルシトニン切断ペプチド)、ヒトを含むがこれに限定されないカルシトニンペプチド。

【0051】アセチル- α -CGRP19-37、ヒト； α -CGRP19-37、ヒト； α -CGRP23-37、ヒト；ビオチニル-CGRP、ヒト；ビオチニル-CGRP-III、ヒト；ビオチニル-CGRP、ラット； β -CGRP、ラット；ビオチニル- β -CGRP、ラット；CGRP、ラット、CGRP、ヒト、カルシトニンC-末端近接ペプチド；CGRP1-19、ヒト；CGRP20-37、ヒト；CGRP8-37、ヒト；CGRP-III、ヒト；CGRP、ラット；GCRP8-37、ラット；GCRP29-37、ラット；CGRP30-37；ラット；CGRP31-37、ラット；GCRP32-37、ラット；GCRP33-3

30

20

30

40

50

2

7、ラット: CGRP 31-37、ラット; ([Cys (Ac)₂]^{2,7}] - CGRP; エラクトニン; [Tyr⁹] - CGRP、ヒト; [Tyr⁹] - CGRP I I ヒト; CGRP 28-37、ラット; [Tyr⁹] - CGRP、ラット; 及び [Tyr^{9,2}] - CGRP 22-37、ラットを含むが、これに限定されないカルシトニン翻伝子関連ペプチド。

【0052】CART、ヒト；CART55-102、
ヒト；CART、ラット；及びCART55-102、
ラットを含むがこれに限たんされないCARTペプチド。

β -カソモルフィン、ヒト； β -カソモルフィン1-3； β -カソモルフィン1-3、アミド； β -カソモルフィン1-3、ウシ； β -カソモルフィン1-4、ウシ； β -カソモルフィン1-5、ウシ； β -カソモルフィン1-5、アミド、ウシ； β -カソモルフィン1-6、ウシ；[DA1a³]— β -カソモルフィン1-3、アミド、ウシ；[DA1a³、Hyp⁴、Tyr⁵]— β -カソモルフィン1-5、アミド；[DA1a³、DPro⁴、Tyr⁵]— β -カソモルフィン1-5、アミド；[DA1a³、Tyr⁵]— β -カソモルフィン1-5、アミド、ウシ；[DA1a³、Tyr⁵]— β -カソモルフィン1-5、アミド、ウシ；[DA1a³、(pCI)Phe⁵]— β -カソモルフィン、アミド、ウシ；[DA1a³]— β -カソモルフィン1-4、アミド、ウシ；[DA1a³]— β -カソモルフィン1-4、ウシ；[DA1a³]— β -カソモルフィン1-5、ウシ；[DA1a³]— β -カソモルフィン1-5、アミド、ウシ；[DA1a³、Met⁵]— β -カソモルフィン1-5、アミド、ウシ；[DPro²]— β -カソモルフィン1-5アミド；[DA1a³]— β -カスモリフィン1-6、ウシ；[DPro²]— β -カスモルフィン1-5、アミド；[Des-Tyr⁵]— β -カソモルフィン、ウシ；[DA1a³]

、 Tyr^{β} 】— β —カソモルフィン1—5、アミド、ウシ：[DA1a²、(pC1)Phe³]— β —カソモルフィン、アミド、ウシ；[DA1a²]— β —カソモルフィン1—4、アミド、ウシ；[DA1a²]— β —カソモルフィン1—5、ウシ；[DA1a²]— β —カソモルフィン1—5アミド、ウシ；[DA1a²、Met⁵]— β —カソモルフィン1—5、ウシ；[DPro²]— β —カソモルフィン1—5、アミド、ウシ；[DA1a²]— β —カソモルフィン1—6、ウシ；[DPro²]— β —カソモルフィン1—5、アミド、ウシ；[DA1a²]— β —カソモルフィン1—6、ウシ；[DPro²]— β —カソモルフィン1—6、アミド；[Des-Tyr¹]— β —カソモルフィン、ウシ；及び[Va1²]— β —カソモルフィン1—4、ウシを含むが、これに限定されないカソモルフィンペプチド。

【0053】デフェンシン1（ヒト）HN P-1（ヒト）

好中球ペプチドー1)；及びN-フォルミル-Met-L-Leu-Pheを含むがこれに限定されない走化性ペプチド。

【0054】カエルレイン；コレシストキニン；コレシストキニン-パンクレオジミン；CCK-33、ヒト；コレシストキニンオクタペプチド1-4(非硫酸化)(CCK26-29、非硫酸化)；コレシストキニンオクタペプチド(CCK26-33)、コレシストキニンオクタペプチド(非硫酸化)(CCK26-33、非硫酸化)；コレシストキニンヘptaペプチド(CCK27-33)；コレシストキニンテトラペプチド(CCK30-33)；CCK-33、ブタ；CRI-409、コレシストキニン拮抗剤；CCKフランキングペプチド(非硫酸化)；N-アセチルコレシストキニン、CCK26-30、硫酸化；N-アセチルコレシストキニン、CCK26-31、硫酸化；N-アセチルコレシストキニン、CCK26-31、非硫酸化；プレプロCCKフラグメントV-9-M；及びプログルミドを含むがこれに限定されない、コレシストキニン(CCK)ペプチド。

【0055】コロニー刺激因子(CSF)；GM-CSF；M-CSF；及びG-CSFを含むがこれに限定されないコロニー刺激因子ペプチド。

【0056】アストレンシン； α -螺旋CRF12-41；ビオチニル-CRF、ヒツジ；ビオチニル-CRF、ヒト、ラット；CRF、ウシ；CRF、ヒト、ラット；CRF、ヒツジ；CRF、ブタ；[Cys²¹]CRF、ヒト、ラット；CRF拮抗剤(α -螺旋CRF9-41)；CRF6-33、ヒト、ラット；[DPhe⁷]—CRF、ヒト、ラット；[D-Phe⁷]、N1-e^{21,28}]—CRF12-41、ヒト、ラット；好酸走化性ペプチド；[Met(0)²¹]—CRF、ヒツジ；[Nle²¹、Tyr²²]—CRF、ヒツジ；プレプロCRF125-151、ヒト；サウバギン、カエル；[Tyr⁷]—CRF、ヒト、ラット；[Tyr⁷]—CRF、ヒツジ；[Tyr⁷]—CRF34-41、ヒツジ；ヒ[Tyr⁷]—ウロコルチンII；ウロコルチンアミド、セト；ウロコルチン、ラット；ウロテンシンI(Catostomus commersoni)；ウロテンシンII；及びウロテンシンIII(Rana ridibunda)を含むがこれに限定されないクルチコトロビン放出因子(CRF)ペプチド。

【0057】コルチスタチン29；コルチスタチン29(1-13)；[Tyr⁷]—コルチスタチン29；ブローコルチスタチン28-47；及びプロコルチスタチン51-81を含むがこれに限定されないコルチスタチンペプチド。

【0058】腫瘍壞死因子；及び腫瘍壞死因子- β (TNF- β)を含むがこれに限定されないサイトカインペプチド。

【0059】デルモルフィン及びデルモルフィン類似体1-4を含むがこれに限定されないデルモルフィンペプチド。

【0060】巨大ダイノルフィン(プロダイノルフィン209-240)、ブタ；ビオチニル-ダイノルフィンA(ビオチニル-プロダイノルフィン209-225)；[DA1a¹、DA1g²]—ダイノルフィンA1-13、ブタ；[D-A1a¹]—ダイノルフィンA，ブタ；[D-A1a¹]—ダイノルフィンAアミド、ブタ；[D-A1a¹]—ダイノルフィンA1-13、アミド、ブタ；[D-A1a¹]—ダイノルフィンA1-9、ブタ；[D-A1g²]—ダイノルフィンA1-13、ブタ；[D-A1g²]—ダイノルフィンA1-13、ブタ；[Des-Tyr¹]—ダイノルフィンA1-8、アミド；[D-Pro¹⁹]—ダイノルフィンA1-11、ブタ；ダイノルフィンA1-6、ブタ；ダイノルフィンA1-7、ブタ；ダイノルフィンA1-8ブタ；ダイノルフィンA1-9、ブタ；ダイノルフィンA1-10、ブタ；ダイノルフィンA1-10、アミド、ブタ；ダイノルフィンA1-11、ブタ；ダイノルフィンA1-12、ブタ；ダイノルフィンA1-13、ブタ；ダイノルフィンA1-13アミド、ブタ；DAKL1(ダイノルフィンA1-類似体カッパリガンド)；DAKL1-ビオチン([Arg^{11,13}]—)—ダイノルフィンA(1-13)—Gly-NH(CH₂)₅NH-ビオチン；ダイノルフィンA2-17、ブタ；ダイノルフィン2-17、アミド、ブタ；ダイノルフィンA2-12、ブタ；ダイノルフィンA3-17、アミド、ブタ；ダイノルフィンA3-8、ブタ；ダイノルフィンA3-13、ブタ；ダイノルフィンA3-17、ブタ、ダイノルフィンA7-17、ブタ；ダイノルフィンA8-17、ブタ；ダイノルフィンA6-17、ブタ；サイノルフィンA13-17、ブタ；サイノルフィンA(プロダイノルフィン209-225)、ブタ；サイノルフィンB1-9；[MeTyr¹、MeArg⁷、D-Leu⁸]—ダイノルフィン1-8エチルアミド；[(nM)e]Tyr¹]ダイノルフィンA1-13、アミド、ブタ；[Phe⁷]—ダイノルフィンA1-7、ブタ；[Phe⁷]—ダイノルフィンA1-7、アミド、ブタ；及びプロダイノルフィン228-256(ダイノルフィンB29)(リューモルフィン)、ブタを含むが、これに限定されない大モルフィンペプチド。

【0061】 α -ネオ-エンドルフィン、ブタ； β -ネオ-エンドルフィン；Ac- β -エンドルフィン、ラクダ、ウシ、ヒツジ；Ac- β -エンドルフィン1-27、ラクダ、ウシ、ヒツジ；Ac- β -エンドルフィン、ヒト；Ac- β -エンドルフィン1-26、ヒト；Ac- β -エンドルフィン1-27、ヒト；Ac- β -ガムマ-エンドルフィン(Ac- β -リボトロビン61-7

7) ; アセチル- α -エンドルフィン; α -エンドルフィン (β -リボトロビン61-76) ; アセチル- α -ネオ-エンドルフィン1-7; [Arg^{\pm}] - α -ネオ-エンドルフィン1-8; β -エンドルフィン (β -リボトロビン61-91)、ラクダ、ウシ、ヒツジ; β -エンドルフィン1-27、ラクダ、ウシ、ヒツジ、 β -エンドルフィン (β -リボトロビン61-91)、ヒト; β -エンドルフィン (1-5) + (16-31)、ヒト; β -エンドルフィン1-26、ヒト; β -エンドルフィン1-27、ヒト; β -エンドルフィン6-31、ヒト; β -エンドルフィン18-31、ヒト; β -エンドルフィン、ブタ; β -エンドルフィン、ラット; β -リボトロビン1-10、ブタ; β -リボトロビン60-65; β -リボトロビン61-64; β -リボトロビン61-69; β -リボトロビン88-91; ビオチニル- β -エンドルフィン (β -チニル- β -リボトロビン61-91); ビオチニル- β -エンドルフィン、ヒト; ガンマ-エンドルフィン (β -リボトロビン61-77); [DA1a^{\pm}] - α -ネオ-エンドルフィン1-2、アミド; [DA1a^{\pm}] - β -リボトロビン61-69; [DA1a^{\pm}] -ガンマ-エンドルフィン; [Des-Tyr^{\pm}] - β -エンドルフィン、ヒト; [Des-Tyr^{\pm}] -ガンマ-エンドルフィン (β -リボトロビン62-77); [Leu^{\pm}] - β -エンドルフィン、ラクダ、ウシ、ヒツジ; [Met^{\pm} , Lys^{\pm}] - α -ネオ-エンドルフィン1-6; [Met^{\pm} , Lys^{\pm}] - α -ネオ-エンドルフィン1-7; 及び [Met^{\pm} , Lys^{\pm} , Arg^{\pm}] - α -ネオ-エンドルフィン1-7を含むが、これに限定されないエンドルフィンペプチド。

【0062】エンドセリン-1 (ET-1); エンドセリン-1 [ビオチニル- Lys^{\pm}]; エンドセリン-1 (1-15)、ヒト; エンドセリン-1 (1-15)、アミド、ヒト; Ac-エンドセリン-1 (16-21)、ヒト; Ac-[DTrp¹⁸]-エンドセリン-1 (16-21)、ヒト; [A1a¹⁸]-エンドセリン-1; [Dpr¹, Asp¹⁸]-エンドセリン-1; [A1a¹⁸]-エンドセリン-3、ヒト; [A1a¹⁸]-エンドセリン-1、ヒト; [Asn¹⁸]-エンドセリン-1、ヒト; [Res-701-1]-エンドセリンB受容体拮抗剤; Suc- [Glu⁹, Ala^{11,18}]-エンドセリン-1 (8-21), IRL-1620; エンドセリン-C末端ヘキサペプチド; [D-Va1¹⁸]-巨大エンドセリン-1 (16-38)、ヒト; エンドセリン-2 (ET-2)、ヒト、イヌ、エンドセリン-3 (ET-3)、ヒト、ラット、ブタ、ウサギ; ビオチニル-エンドセリン-3 (ビオチニル-ET-3); プレプロ-エンドセリン-1 (94-109)、ブタ; BQ-518; BQ-610; BQ-788; エンドセリウム-依存弛緩拮抗剤; FR139

317; IRL-1038; JKC-301; JKC-302; PD-145065; PD142893; サラフォトキシンS6a (attractaspis engaddensis); サラフォトキシンS6b (attractaspis engaddensis); サラフォトキシンS6c (attractaspis engaddensis); [Lys^{\pm}]-サラフォトキシンS6c; サラフォトキシンS6d; 巨大エンドセリン-1、ヒト; ビオチニル-巨大エンドセリン-1、ヒト; 巨大エンドセリン-1 (1-39)、ブタ; 巨大エンドセリン-3 (22-41)、アミド、ヒト; 巨大エンドセリン-1 (22-39)、ラット; 巨大エンドセリン-1 (1-39)、ウシ; 巨大エンドセリン-1 (19-38)、ヒト; 巨大エンドセリン-1 (22-38)、ヒト; 巨大エンドセリン-2 (22-37)、ヒト; 巨大エンドセリン-3、ヒト; 巨大エンドセリン-1、ブタ; 巨大エンドセリン-1 (22-39) (プレプロ-エンドセリン-1 (74-91)、巨大エンドセリン-1、ラット); 巨大エンドセリン-2 (1-38)、ヒト; 巨大エンドセリン-2 (22-38)、ヒト; 巨大エンドセリン-3、ラット; ビオチニル-巨大エンドセリン-1、ヒト; 及び [Tyr^{123}]-プレプロ-エンドセリン (110-130)、アミド、ヒトを含むが、これに限定されないエンドセリンペプチド。

【0063】[BQ-123]; [BE18257B]; [BE-18257A] / [W-7338A]; [BQ-485]; FR139317; PD-151242; 及びTTA-386を含むがこれに限定されないETa受容体拮抗剤。

【0064】[BQ-3020]; [RES-701-3]; 及び [IRL-1720] を含むが、これに限定されないETb受容体拮抗剤。

【0065】アドレノルフィン、遊離酸; アミドルフィン (プロエンケファリンA (104-129)-NH₂)、ウシ; BAM-12P (ウシ副腎髓質ドカベプチド); BAM-22P (ウシ副腎髓質ドカベプチド); ベンジル-Phe-A1a-Arg; エンケファリン; [D-A1a¹, D-Leu⁵]-エンケファリン; [D-A1a¹, D-Met⁵]-エンケファリン; [D-A1a¹]-Leu-エンケファリン、アミド; [D-A1a¹, Leu⁵, Arg⁶]-エンケファリン; [Des-Tyr¹, DPen^{2,3}]-エンケファリン; [Des-Tyr¹, DPen², Pen³]-エンケファリン; [Des-Tyr¹, DPen², Pen³]-エンケファリン; [Des-Tyr¹]-Leu-エンケファリン; [D-Pen^{2,4}]-エンケファリン; [DPen², Pen³]-エンケファリン; エンケファニナーゼ基質; [D-Pen², pCIT-Phe³, D-Pen³]-エンケファリン; Leu-エ

29

ンケファリン；Leu-エンケファリン、アミド；ビオチニル-Leu-エンケファリン；[D-Ala¹]-Leu-エンケファリン；[D-Ser¹]-Leu-エンケファリン-Thr (デルタ受容体ペプチド) (DSLET)；[D-Thr¹]-Leu-エンケファリン-Thr (DTLET)；[Lys⁶]-Leu-エンケファリン；[Met⁵、Arg⁶]-エンケファリン；[Met⁵、Arg⁶]-エンケファリン-Arg；[Met⁵、Arg⁶、Phe⁷]-エンケファリン、アミド；Met-エンケファリン；ビオチニル-Met-エンケファリン；[D-Ala¹]-Met-エンケファリン；[D-Ala¹]-Met-エンケファリン、アミド；Met-エンケファリン-Arg-Phe；Met-エンケファリン、アミド；[Ala²]-Met-エンケファリン、アミド；[DMet¹、Pro⁵]-エンケファリン、アミド；[DTrp¹]-Met-エンケファリン、アミド、メトルフィンアミド (アドレノルフィン)；ペプチドB、ウシ；3200-ダルトン副腎ペプチドE、ウシ；ペプチドF、ウシ；ブレプロエンケファリンB186-204、ヒト；スピノルフィン、ウシ；及びチオルファン (D、L、3-メルカブト-2-ベンジルプロパンオイル-グリシン) を含むが、これに限定されないエンケファリンペプチド。

【0066】血小板因子-4 (58-70)、ヒト；エキスタチン (*Echis carinatus*)；E、P、L選択保存域；フィプロネクチン類似体；フィプロネクチン-結合タンパク質；フィブリノペプチドA、ヒト；[Thr¹] - フィブリノペプチドA、ヒト；フィブリノペプチドB、ヒト；[Glu¹] - フィブリノペプチドB、ヒト；[Tyr¹] - フィブリノペプチドB、ヒト；24-42のフィブリノーゲンβ鎖フラグメント；フィブリノーゲン結合阻害剤ペプチド；フィプロネクチン関連ペプチド (コラーゲン結合フラグメント)；フィブリノ溶解阻害因子；FN-C/H-1 (フィプロネクチンヘパリン-結合フラグメント)；FN-C/H-V (フィプロネクチンヘパリン-結合フラグメント)；ヘパリン-結合ペプチド；ラミニンベントペプチド、アミド；Leu-Asp-Vai-NH₂ (LDV-NH₂)、ヒト、ウシ、ラット、ニワトリ；ネクロフィブリノ、ヒト；ネクロフィブリノ、ラット；及び血小板膜糖タンパク質1Bペプチド296-306を含むがこれに限定されないフィプロネクチンペプチド。

【0067】ガラニン1-19、ヒト；ブレプロガラニン1-30、ヒト；ブレプロガラニン65-88、ヒト；ブレプロガラニン89-123、ヒト；ガラニン、ブタ；ガラニン1-16、ブタ、ラット；ガラニン、ラット；ビオチニル-ガラニン、ラット；ブレプロガラニン28-67、ラット；ガラニン1-13-ブラジキニン2-9、アミド；M40、ガラニン1-13-Pro-Pro-(Ala-Leu)2-Ala-アミド；C

30

7、ガラニン1-13-スパンチドアミド；GMAP1-41、アミド；GMAP16-41、アミド；GMAP25-41、アミド；ガランタイド；及びエンテロカッシンを含むが、これに限定されないガラニンペプチド。

【0068】ガストリン、ニワトリ；胃抑制ペプチド (GIP)、ヒト；ガストリン1、ヒト；ビオチニルガストリン1、ヒト；巨大ガストリン-1、ヒト；ガストリン放出ペプチド、ヒト；ガストリン放出ペプチド1-16、ヒト；胃抑制ポリペプチド (GIP)、ブタ；ガストリン放出ペプチド、ブタ；ビオチニルガストリン放出ペプチド、ブタ；ガストリン放出ペプチド14-27、ブタ、ヒト；小ガストリン、ラット；パンタガストリン；胃抑制ペプチド1-30、ブタ；胃抑制ペプチド1-30、アミド、ブタ；[Tyr¹] - 胃抑制ペプチド23-42、ヒト；及び胃抑制ペプチド、ラットを含むが、これに限定されないガストリンペプチド。

【0069】[Des-His¹, Glu³] - グルカゴン、エキテンジン-4、グルカゴン、ヒト；ビオチニル-グルカゴン、ヒト；グルカゴン19-29、ヒト；グルカゴン22-29、ヒト；Des-His¹-[Glu³] - グルカゴン、アミド；グルカゴン様ペプチド1、アミド (ブレプログルカゴン72-107、アミド)；グルカゴン様ペプチド1 (ブレプログルカゴン72-108)、ヒト；グルカゴン様ペプチド1 (7-36) (ブレプログルカゴン78-107、アミド)；グルカゴン様ペプチド11、ラット；ビオチニル-グルカゴン様ペプチド-1 (7-36) (ビオチニル-ブレプログルカゴン78-107、アミド)；グルカゴン様ペプチド2 (ブレプログルカゴン126-159)、ヒト；オキシントモジュリン/グルカゴン37；及びバロシン (ペプチドVQY)、ブタを含むがこれに限定されないグルカゴンペプチド。

【0070】Gn-RH会合ペプチド25-53、ヒト；Gn-RH会合ペプチド1-24、ヒト；Gn-RH会合ペプチド1-13、ヒト；Gn-RH会合ペプチド1-13、ラット；ゴナドトロピン放出ペプチド、懸胞、ヒト；[Tyr¹] - GAP ([Tyr¹] - Gn-RH前駆体ペプチド14-69)、ヒト；及びプロオピオメラノコルチノ (POMC) 前駆体27-52を含むが、これに限定されないGn-RH会合ペプチド (GAP)。

【0071】細胞増殖因子；上皮細胞成長因子；腫瘍増殖因子；α-TGF；β-TF；α-TGF34-43、ラット；EGF、ヒト；酸性纖維芽細胞増殖因子；塩基性纖維芽細胞増殖因子；塩基性纖維芽細胞増殖因子13-18；塩基性纖維芽細胞増殖因子120-125；脳由來酸性纖維芽細胞増殖因子1-11；脳由來塩基性纖維芽細胞増殖因子1-24；脳由來塩基性纖維芽細胞増殖因子102-111；[Cys(Acm)

50

^{20, 31})】—上皮細胞成長因子20-31；上皮細胞成長因子受容体ペプチド985-996；インスリン様成長因子(IGF)-I、ニワトリ：IGF-I、ラット：IGF-I、ヒト；Des(1-3)IGF-I、ヒト；R3-IGF-I、ヒト、R3-IGF-I、ヒト；長R3-IGF-I、ヒト；アジュバントペプチド類似体；食欲不振誘発性ペプチド；Des(1-6)IGF-II、ヒト；R6-IGF-II、ヒト；IGF-I類似体；IGF-I(24-41)；IGF-I(57-70)；IGF-I(30-41)；IGF-II(33-40)；[Tyr⁹]—IGF-II(33-40)；肝臓細胞増殖因子；ミドカイン；ミドカイン60-121、ヒト；N-アセチル、 α -TGF-34-43、メチルエステル、ラット；神経増殖因子(NGF)、マウス；血小板由来増殖因子；血小板由来増殖因子拮抗剤；形質転換因子- α 、ヒト；及び形質転換増殖因子-I、ラットを含むが、これらに限定されない増殖因子。

【0072】成長ホルモン(hGH)、ヒト；成長ホルモンI-43、ヒト；成長ホルモン6-13、ヒト；成長ホルモン放出因子、ヒト；成長ホルモン放出因子、ウシ；成長ホルモン放出因子、ブタ；成長ホルモン放出因子1-29、アミド、ラット；成長ホルモンプロ放出因子、ヒト；ビオチニール成長ホルモン放出因子、ヒト；成長ホルモン放出因子1-29、アミド、ヒト；[D-A1a³]—成長ホルモン放出因子1-29、アミド、ヒト；[N-Ac-Tyr¹、D-Arg³]—GHRP-1-29、アミド；[His¹、Nle³]—成長ホルモン放出因子1-32、アミド；成長ホルモン放出因子1-37、ヒト；成長ホルモン放出因子1-40、アミド、ヒト；成長ホルモン放出因子30-44、アミド、ヒト；成長ホルモン放出因子、マウス；成長ホルモン放出因子、ヒツジ；成長ホルモン放出因子、ラット；ビオチニール成長ホルモン放出因子、ラット；GHRP-6([H]¹s¹、Lys⁶]-GHRP)；ヘキサレリン(成長ホルモン放出ヘキサペプチド)；及び[D-Lys³]-GHRP-6を含むが、これらに限定されない成長ホルモンペプチド。

【0073】[Arg⁸]-GTP-結合タンパク質フラグメント、Gs α ；GTP-結合タンパク質フラグメント、G β ；GTP-結合タンパク質フラグメント、GA α ；GTP-結合タンパク質フラグメント、Go α ；GTP-結合タンパク質フラグメント、Gs α ；GTP-結合タンパク質フラグメント、G α I β を含むが、これらに限定されないGTP-結合タンパク質フラグメント、G α I β を含むが、これらに限定されないGTP-結合タンパク質フラグメント。

【0074】グアニリン、ヒト；グアニリン、ラット；及びウログラニリンを含むが、これらに限定されないグアニリン。

【0075】インヒビン、ウシ；インヒビン、 α -サブユニットI-32、ヒト；[Tyr⁹]-インヒビン、 α -サブユニットI-32、ヒト；清潔インヒビン様ペプチド、ヒト；[Tyr⁹]-清潔インヒビン様ペプチド、ヒト；インヒビン、 α -サブユニットI-32、ブタ；及び[Tyr⁹]-インヒビン、 α ：GTP-サブユニットI-32、ブタを含むが、これらに限定されないインヒビンペプチド。

【0076】インスリン、ヒト；インスリン、ブタ；IGF-I、ヒト；インスリン様成長因子II(69-84)；プロインスリン様成長因子II(68-102)、ヒト；プロインスリン様成長因子II(105-128)、ヒト；[Asp⁸²⁸]-インスリン、ヒト；[Lys⁶²⁸]-インスリン、ヒト；[Leu⁸²⁸]-インスリン、ヒト；[Val⁸²⁸]-インスリン、ヒト；[Ala⁸²⁸]-インスリン、ヒト；[Asp⁸²⁸、Pro⁸²⁹]-インスリン、ヒト；[Lys⁶²⁸、Pro⁸²⁹]-インスリン、ヒト；[Leu⁸²⁸、Pro⁸²⁹]-インスリン、ヒト；[Val⁸²⁸、Pro⁸²⁹]-インスリン、ヒト；[Ala⁸²⁸、Pro⁸²⁹]-インスリン、ヒト、B22-B30インスリン、ヒト；B23-B30インスリン、ヒト；B25-B30インスリン、ヒト；B26-B30インスリン、ヒト；B27-B30インスリン、ヒト；B29-B30インスリン、ヒト；ヒトイヌリンA鎖、及びヒトイヌリンB鎖を含むが、これらに限定されないインスリンペプチド。

【0077】インターロイキン-1 β 165-181、ラット；及びインターロイキン-8(1L-8、CIN C/gro)、ラットを含むが、これらに限定されないインターロイキンペプチド。

【0078】ラミニン； α 1(I)-CB3-435-438、ラット；及びラミニン結合阻害剤を含むが、これらに限定されないラミニンペプチド。

【0079】レブチン93-105、ヒト；レブチン22-56、ラット；Tyr-レブチン26-39、ヒト；及びレブチン116-130、アミド、マウスを含むがこれらに限定されないレブチンペプチド。

【0080】ロイコミオサプレッシン(LMS)；ロイコビロキニン(LPK)；ロイコキニンI；ロイコキニンII；ロイコキニンIII；ロイコキニンIV；ロイコキニンV；ロイコキニンVI；及びロイコキニンVII；及びロイコキニンVIIIを含むがこれらに限定されないロイコキニンペプチド。

【0081】アンチド；Gn-RH-II、ニワトリ；黄体形成ホルモン放出ホルモン(LH-RH)(GnRH)；ビオチニール-LH-RH；セトロレリックス(D-20761)；[D-A1a³]-LH-RH；[Gln⁷]-LH-RH(ニワトリLH-RH)；[DL-eu⁶、Val⁷]-LH-RH-I-9、エチルアミ

R; [D-Lys⁶]—LH-RH; [D-Phe², Pro³, D-Phe⁵]—LH-RH; [DPhe², DA Ia⁶]—LH-RH; [Des-Gly¹⁰]—LH-RH, エチルアミド; [D-Ala¹, Des-Gly¹⁰]—LH-RH, エチルアミド; [D-Trp⁵]—LH-RH, エチルアミド; [D-Trp⁵, Des-Gly¹⁰]—LH-RH, エチルアミド(デスロレリン); (DSer(Bu)⁵, Des-Gly¹⁰]—LH-RH, エチルアミド; エチルアミド; ロイプロリド; LH-RH4-10; LH-RH7-10; LH-RH, 遊離酸; LH-RH, ヤツメウナギ; LH-RH, サケ; [Lys⁶]—LH-RH; [Trp⁵, Leu⁸]—LH-RH; 遊離酸; 及び [(t-Bu)DSer⁵, (Aza)Gly¹⁰]—LH-RHを含むが、これらに限定されない黄体形成ホルモン放出ホルモンペプチド。

【0082】マストバラン; mas 7; mas 8; mas 17; 及びマストバランXを含むが、これらに限定されないマストバランペプチド。

【0083】MCDペプチドHR-1; 及びMCDペプチドHR-2を含むがこれらに限定されないMCDペプチド。

【0084】[Ac-Cys¹, DPhe⁷, Cys¹⁰] α -MSH4-13, アミド; α -メラノ細胞刺激ホルモン; α -MSH, 遊離酸; β -MSH, ブタ、ビオチニル- α -メラノ細胞刺激ホルモン; ビオチニル- $[Nle^4, D-Phe^7]$ α -メラノ細胞刺激ホルモン; [Des-アセチル]— α -MSH; [Dphe⁷]— α -MSH, アミド; ガンマー1-MSH, アミド; [Lys⁶]—ガンマー1-MSH, アミド; MSH放出阻害因子, アミド; [Nle⁴]— α -MSH, アミド; [Nle⁴, D-Phe⁷]— α -MSH; N-アセチル、[Nle⁴, DPhe⁷]— α -MSH4-10, アミド; β -MSH, ヒト; 及びガンマ-MSHを含むが、これらに限定されないメラノ細胞刺激ホルモン(MSH)ペプチド。

【0085】モルフィセプチン(β -カソモルフィン1-4アミド); [D-Pro⁴]—モルフィセプチン; 及び[N-MePhe³, D-Pro⁴]—モルフィセプチンを含むが、これらに限定されないモルフィセプチンペプチド。

【0086】モルチン、イヌ; モルチン、ブタ; ビオチニル-モルチン、ブタ; 及び[Leu¹³]—モルチン、ブタを含むがこれらに限定されないモルチンペプチド。

【0087】Ac-Asp-Glu; アフリカマイマイ心臓興奮性ペプチド-1(ACEP-1)(アフリカマイマイ(Achatina fulica)); 脂肪動員性ホルモン(AKH)(Locust); 脂肪動員性ホルモン(Heliocassis zea及びMandu-

ca sexta); アリテシン; Tabanus st ratus 脂肪動員性ホルモン(Taa-AKH); 脂肪動員性ホルモンII(Locusta migratoria); 脂肪動員性ホルモンIII(Schistocera gregaria); 脂肪動員性ホルモンIII(AKH-3); 脂肪動員性ホルモンG(AKH-G)(Gryllus bimaculatus); アラトロビン(AT)(Manduca sexta); アラトロビン6-13(Manduca sexta); APGWアミド(Lymnaea stagnalis); ブッカリン; セレベリン; [Des-Ser¹]—セレベリン; コラゾニン(American Cockroach Periplaneta americana); 甲殻類心臓作用性ペプチド(CCA P); 甲殻類エリスロフォア; DF2(Procambarus clarkii); ジアゼバム—結合阻害剤フラグメント、ヒト; ジアゼバム結合阻害剤フラグメント(ODN); エレドインシングル連ペプチド; FMRFアミド(軟体動物心臓興奮性神経ペプチド); Gly- $\text{Pro}-\text{Glu}$ (GPE)、ヒト; グラニュリベリンR; 顎部活性化神経ペプチド; [His¹]—コラゾニン; ナナフシトレハロース上界ホルモンII; Tabanus atratus トレハロース上界ホルモン(Taa-HoTH); イソグバシン塩酸塩; ピククリンメチオダイド; ピペリジン-4-ースルホン酸; プロピオメラノコルチノの結合タンパク質(POMC)、ウシ; 結合ペプチド、ラット; K SAYMRFアミド(P. redivivus); カッシュニン; キネテンシン; レビタイド; リトリン; LUQ81-91(Apiaysia californica); LUQ83-91(Apiaysia californica)、筋作動性ペプチドI(ペリプラネチンCC-1)(ニューロホルモンD); 筋作動性ペプチドII(ペリプラネチンCC-2); ミオモジュリン; ニューロン特異的ペプチド; ニューロン特異的エノラーゼ404-443、ラット; 神経ペプチドFF; 神経ペプチドK, ブタ; NEI(ブレブロー-MCH131-143)神経ペプチド、ラット; NGE(ブレブロー-MCH110-128)神経ペプチド、ラット; NFI(Procambarus clarkii); PBAN-1(Bombyx mori); Hez-PBAN(Heliocassis zea); SCPB(アメフラシ由来心臓活性ペプチド); セクレトニユーリン、ラット; アッパーオレイン; ウレスタチキニン1; ウレスタキチニン11; ゼノブシン関連ペプチドI; ゼノブシン関連ペプチドII; ベダルペプチド(Pep)、アメフラシ; ペプチドF1, ロブスター; フィロメデュシン; ポリステスマストバラン(polistes mastoparan); プロクトリン; ラナテンシン; Ro-I(Lubber Grasshopper, Romalea microptera

ra) ; R o l l (Lubber Grasshopper, *Romalea microptera*) ; SA LMFアミド1 (S1) ; SALMFアミド2 (S2) ; 及びSCP Aを含むがこれらに限定されない神経ペプチド。

【0088】 [Leu³¹、Pro³²] - 神経ペプチドY、ヒト；神経ペプチドF (Moniezia expansa) ; B1BP3226NPY拮抗剤；ビス(31/31') [[Cys³¹、Trp³²、Nva³³] NPY 31-36] ; 神経ペプチドY、ヒト、ラット；神経ペプチドY-24アミド、ヒト；ビオチニル-神経ペプチドY；[D-Tyr^{31,32}, D-Thr³³] - NPY 27-36；Des10-17 (シクロ7-21) [[Cys^{7,21}、Pro³²] - NPY；C2-NPY；[Leu³¹、Pro³²] 神経ペプチドY、ヒト；神経ペプチドY、遊離酸、ヒト；神経ペプチドY、遊離酸、ブタ；ブレプロNPY 68-97、ヒト；N-アセチル-[Leu²⁸、Leu³¹] NPY 24-36；神経ペプチドY、ブタ [D-Trp³²] - 神経ペプチドY、ブタ；[D-Trp³²] NPY 1-36、ヒト；[Leu¹⁷、DTrp³²] 神経ペプチドY、ヒト；[Leu³¹、Pro³²] - NPY、ブタ；NPY 2-36、ブタ；NPY 3-36ブタ；NPY 3-36、ヒト；NPY 13-36、ヒト；NPY 13-36、ブタ；NPY 16-36、ブタ；NPY 18-36、ブタ；NPY 20-36；NPY 22-36；NPY 26-36；[Pro³²] - NPY 1-36、ヒト；[Pro³²] - 神経ペプチドY、ブタ；PYX-1；PYX-2；T4- [NPY (33-36)] 4及びTyr(OMe)³¹] - 神経ペプチドY、ヒトを含むが、これらに限定されない神経ペプチドY (NPY) ペプチド。

【0089】 グリア由来神経栄養因子 (GDNF) ; 脳由来神経栄養因子 (BDNF) ; 及び毛様体神経栄養因子 (CNTF) を含むがこれらに限定されない神経栄養因子。

【0090】 オレキシンA；オレキシンB、ヒト；オレキシンB、ラット、マウス；を含むがこれらに限定されないオレキシン。

【0091】 α -カゼインフラグメント 90-95；B AM-18P；カソモキニンL；カソキシンD；クリスタリン；DALDA；デルメンケファリン (デルトルフィン) (Phylomedusa sauvagei) ; [D-Ala¹] - デルトルフィンI ; [D-Ala¹] - デルトルフィンII ; [エンドモルフィン-1；エンドモルフィン-2；キヨートロフィン；[DArg¹] - キヨートロフィン；モルフィン寛容ペプチド；モルフィン変更ペプチド、C-末端フラグメント；モルフィン修飾神経ペプチド (A-18-F-NH₂) ; ノクセプチン [オルファニンFQ] (ORL1ア

ゴニスト) ; TIPP ; Tyr-MIF-I ; Tyr-W-MIF-I ; バロルフィン；LW-ヘモルフィン-6、ヒト；Leu-バロルフィン-Arg；及びZ-Pr-o-D-Leuを含むがこれらに限定されないオビオイドペプチド。

【0092】 [Asu⁵] - オキシトシン；オキシトシン；ビオチニル-オキシトシン；[Thr³、Gly⁷] - オキシトシン；及びトシノイン酸 ([Ile³] - ブレシノイン酸) を含むがこれらに限定されないオキシトシンペプチド。

【0093】 PACAP 1-27、ヒト、ヒツジ、ラット；PACAP (1-27) - Gly-Lys-Arg-NH₂、ヒト；[Des-Gln⁷] - PACAP 6-27、ヒト、ヒツジ、ラット；PACAP 38、カエル；PACAP 27-NH₂、ヒト、ヒツジ、ラット；ビオチニル-PACAP 27-NH₂、ヒト、ヒツジ、ラット；PACAP 6-27、ヒト、ヒツジ、ラット；PACAP 38、ヒト、ヒツジ、ラット；ビオチニル-PACAP 38、ヒト、ヒツジ、ラット；PACAP 6-38、ヒト、ヒツジ、ラット；PACAP 27-NH₂、ヒト、ヒツジ、ラット；ビオチニル-PACAP 27-NH₂、ヒト、ヒツジ、ラット；PACAP 6-27、ヒト、ヒツジ、ラット；PACAP 38、ヒト、ヒツジ、ラット；ビオチニル-PACAP 38、ヒト、ヒツジ、ラット；PACAP 6-38、ヒト、ヒツジ、ラット；PACAP 38-16-38、ヒト、ヒツジ、ラット；PACAP 38-31-38、ヒト、ヒツジ、ラット；ACAP 38-31-38、ヒト、ヒツジ、ラット；PACAP 関連ペプチド (PRP) 、ヒト；及びPACAP 関連ペプチド (PRP) 、ラットを含むがこれらに限定されないPACAP (脳下垂体アデニル化シクラーゼ活性化ペプチド)。

【0094】 クロモスタチン、ウシ；パンクレアスタチン (hPST-52) (クロモグラニンA 250-301、アミド) ; パンクレアスタチン 24-52 (hPST-29) 、ヒト；クロモグラニンA 286-301、アミド、ヒト；パンクレアスタチン、ブタ；ビオチニル-パンクレアスタチン、ブタ；[Nle⁵] - パンクレアスタチン、ブタ；[Tyr⁹、Nle⁵] - パンクレアスタチン、ブタ；[Tyr⁹] - パンクレアスタチン、ブタ；パンクレアスタチン1-19 (クロモグラニンA 347-365) 、ブタ；パンクレアスタチン (クロモグラニンA 264-314-アミド、ラット；ビオチニル-パンクレアスタチン (ビオチニル-クロモグラニンA 264-314-アミド；[Tyr⁹] - パンクレアスタチン、ラット；パンクレアスタチン 26-51、ラット；及びパンクレアスタチン 33-49、ブタを含むが、これらに限定されないパンクレアスタチンペプチド)。

【0095】 脾臍ポリペプチド、トリ；脾臍ポリペプチ

D、ヒト；C-フラグメント肺臓ポリペプチド酸、ヒト；C-フラグメント肺臓ポリペプチドアミド、ヒト；肺臓ポリペプチド(Rana temporaria)；肺臓ポリペプチド、ラット；及び肺臓ポリペプチド、サケを含むが、これらに限定されない肺臓ポリペプチド。

【0096】 $[Asp^{78}]$ -副甲状腺ホルモン39-84、ヒト； $[Asp^{78}]$ -副甲状腺ホルモン53-84、ヒト； $[Asn^{78}]$ -副甲状腺ホルモン1-84、ヒト； $[Asn^{78}]$ -副甲状腺ホルモン64-84、ヒト； $[Asn^8, Leu^{18}]$ -副甲状腺ホルモン1-34、ヒト； $[Cys^{6, 18}]$ -副甲状腺ホルモン1-34、ヒト；高カルシウム血症懸性因子1-40； $[Leu^{18}]$ -副甲状腺ホルモン1-34、ヒト； $[Lys(\text{ビオチニル})^{13}, Nle^{8, 18}, Tyr^{34}]$ -副甲状腺ホルモン1-34、アミド； $[Nle^{8, 18}, Tyr^{34}]$ -副甲状腺ホルモン1-34、アミド； $[Nle^{8, 18}, Tyr^{34}]$ -副甲状腺ホルモン3-34、アミド、ウシ； $[Nle^{8, 18}, Tyr^{34}]$ -副甲状腺ホルモン1-34、アミド、ヒト； $[Nle^{8, 18}, Tyr^{34}]$ -副甲状腺ホルモン1-34、アミド、ヒト； $[Nle^{8, 18}, Tyr^{34}]$ -副甲状腺ホルモン3-34、アミド、ヒト； $[Nle^{8, 18}, Tyr^{34}]$ -副甲状腺ホルモン7-34、アミド、ウシ； $[Nle^{8, 21}, Tyr^{34}]$ -副甲状腺ホルモン1-34、アミド、ラット；副甲状腺ホルモン44-68、ヒト；副甲状腺ホルモン1-31、ウシ；副甲状腺ホルモン3-34、ウシ；副甲状腺ホルモン1-31、アミド、ヒト；副甲状腺ホルモン1-34、ヒト；副甲状腺ホルモン13-34、ヒト；副甲状腺ホルモン1-34、ラット；副甲状腺ホルモン1-38、ヒト；副甲状腺ホルモン1-44、ヒト；副甲状腺ホルモン28-48、ヒト；副甲状腺ホルモン39-68、ヒト；副甲状腺ホルモン39-84、ヒト；副甲状腺ホルモン53-84、ヒト；副甲状腺ホルモン69-84、ヒト；副甲状腺ホルモン70-84、ヒト； $[Pro^{34}]$ -ペプチドYY(ProYY)、ヒト； $[Tyr^{\beta}]$ 高カルシウム血症懸性因子1-40； $[Tyr^{\beta}]$ -副甲状腺ホルモン1-44、ヒト； $[Tyr^{\beta}]$ -副甲状腺ホルモン1-34、ヒト； $[Tyr^{\beta}]$ -副甲状腺ホルモン27-48、ヒト； $[Tyr^{\beta}]$ -副甲状腺ホルモン7-34アミド、ウシ； $[Tyr^{\beta}, Asn^{78}]$ -副甲状腺ホルモン43-68、ヒト； $[Tyr^{\beta}, Asn^{78}]$ -副甲状腺ホルモン52-84、ヒト；及び $[Tyr^{\beta}]$ -副甲状腺ホルモン63-84、ヒトを含むが、これらに限定されない副甲状腺ホルモンペプチド。

【0097】PTHrP($[Tyr^{\beta}]$ -PTHrP1-36アミド)、ニワトリ；hHCF-(1-34)

-N H 2(液性高カルシウム血症因子)、ヒト；PTH関連タンパク質1-34、ヒト；ビオチニル-PTH関連タンパク質1-34、ヒト； $[Tyr^{\beta}]$ -PTH関連タンパク質1-34、ヒト； $[Tyr^{34}]$ -PTH関連タンパク質1-34アミド、ヒト；PTH-関連タンパク質1-37、ヒト；PTH-関連タンパク質38-64アミド、ヒト；PTH-関連タンパク質67-86アミド、ヒト；PTH-関連タンパク質107-111アミド、ヒト、ラット、マウス；PTH-関連タンパク質107-111遊離酸；PTH-関連タンパク質109-111、ヒトを含むがこれらに限定されない副甲状腺ホルモン(PTH)関連ペプチド。

【0098】ペプチドT； $[D-A1a^1]$ -ペプチドT；及び $[D-A1a^1]$ -ペプチドTアミドを含むが、これらに限定されないペプチドTペプチド。

【0099】プロラクチン-放出ペプチド31、ヒト；プロラクチン-放出ペプチド20、ヒト；プロラクチン-放出ペプチド31、ラット；プロラクチン-放出ペプチド20、ラット；プロラクチン-放出ペプチド31、ウシ；及びプロラクチン-放出ペプチド20、ウシを含むが、これらに限定されないプロラクチン-放出ペプチド。

【0100】PY_Y、ヒト；PY_Y3-36、ヒト；ビオチニル-PY_Y、ヒト；PY_Y、ブタ、ラット；及び $[Leu^{31}, Pro^{34}]$ -PY_Y、ヒトを含むが、これらに限定されないペプチドYY(PYY)ペプチド。

【0101】アセチル、アンギオテンシン1-14、ヒト；アンギオテンシン1-14、ブタ；レニン基質テトラデカペプチド、ラット； $[Cys^{\beta}]$ -レニン基質テトラデカペプチド、ラット； $[Leu^{\beta}]$ -レニン基質テトラデカペプチド、ラット；及び $[Val^{\beta}]$ -レニン基質テトラデカペプチド、ラットを含むが、これらに限定されないレニン媒質ペプチド。

【0102】セクレチン、イヌ；セクレチン、ニワトリ；セクレチン、ヒト；ビオチニルセクレチン、ヒト；セクレチン、ブタ；及びセクレチン、ラットを含むが、これらに限定されないセクレチンペプチド。

【0103】BIM-23027；ビオチニルソマトスタチン；ビオチニルコルチスタチン17、ヒト；コルチスタチン14、ラット；コルチスタチン17、ヒト； $[Tyr^{\beta}]$ -コルチスタチン17、ヒト；コルチスタチン29、ラット； $[D-Trp^{\beta}]$ -ソマトスタチン； $[DTrp^{\beta}, DCys^{14}]$ -ソマトスタチン； $[DTrp^{\beta}, Tyr^{\beta}]$ -ソマトスタチン； $[D-Trp^{11}]$ -ソマトスタチン；NTB(ナルトリベント)； $[Nle^{\beta}]$ -ソマトスタチン1-28；オクトレオチド(SMS 201-995)；プロソマトスタチ

39

ント-32、ブタ；〔Tyr⁹〕-ソマトスタチン；〔Tyr¹〕-ソマトスタチン；〔Tyr¹〕-ソマトスタチン28(1-14)；〔Tyr¹〕-ソマトスタチン；〔Tyr⁹、D-Trp⁸〕-ソマトスタチン；ソマトスタチン；ソマトスタチン類似体；ソマトスタチン-25；ソマトスタチン-28；ソマトスタチン28(1-12)；ビオチニル-ソマトスタチン-28；〔Tyr⁹〕-ソマトスタチン-28；〔Leu⁸、D-Trp²²、Tyr²³〕-ソマトスタチン-28；ビオチニル-〔Leu⁸、D-Trp²²、Tyr²³〕-ソマトスタチン-28；ソマトスタチン-28(1-14)；及びソマトスタチン類似体。RC-160を含むが、これらに限定されないソマトスタチン(GIF)ペプチド。

【0104】Gタンパク質類似体-2：Ac-[Arg⁸、Sar⁹、Met(02)¹¹]—サブスタンスP 6-11；[Arg⁸]—サブスタンスP；Ac-Trp-3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルエステル；Ac-[Arg⁸、Sar⁹、Met(02)¹¹]—サブスタンスP 6-11；[D-Ala¹]—サブスタンスP 4-11；[Tyr⁹、D-Phe⁷、D-His⁵]—サブスタンスP 6-11(センダイド)；ビオチニル-サブスタンスP；ビオチニル-NTF-[Arg⁸]—サブスタンスP；[Tyr⁹]—サブスタンスP；[Sar⁹、Met(02)¹¹]—サブスタンスP；[D-Pro²、D-Trp^{7,9}]—サブスタンスP；[D-Pro²、D-Trp^{7,9}]—サブスタンスP 4-11；サブスタンスP 4-11；[DTrp^{2,7,9}]—サブスタンスP；〔(デヒドロ)Pro^{2,8}、Pro⁹]—サブスタンスP；〔(デヒドロ-Pro^{2,8})—サブスタンスP 4-11；[Glp⁵、(Me)Phe⁸、Sar⁹]—サブスタンスP 5-11；[Glp⁵、Sar⁹]—サブスタンスP 5-11；[Glp⁵]—サブスタンスP 5-11；ヘプターサブスタンスP(サブスタンスP 5-11)；ヘキサーサブスタンスP(サブスタンスP 6-11)；[MePhe⁸、Sar⁹]—サブスタンスP；[Nle¹¹]—サブスタンスP；オクターサブスタンスP(サブスタンスP 4-11)；[pGlu¹]—ヘキサーサブスタンスP；〔pGlu¹]—サブスタンスP 6-11；[pGlu¹、D-Pro⁹]—サブスタンスP 6-11；[(pNO₂)Phe⁷、Nle¹¹]—サブスタンスP；ペンタサブスタンスP(サブスタンスP 7-11)；[Pro⁹]—サブスタンスP；GR 73 632、サブスタンスP 7-11；[Sar⁹]—サブスタンスP 4-11；[Sar⁹]—サブスタンスP；セプチド；〔pGlu¹、Pro⁹]—サブスタンスP 6-11；スパンチドI；スパンチドII；サブスタンスP；サブスタンスP、マダラ；サブスタンスP、タラ；サブスタンスP拮抗剤；サブスタンスP-Gly-

50

40

Lys-Arg；サブスタンスP 1-4；サブスタンスP 1-6；サブスタンスP 1-7；サブスタンスP 1-9；デカーサブスタンスP(サブスタンスP 2-11)；ノーナサブスタンスP(サブスタンスP 3-11)；サブスタンスPテトラペプチド(サブスタンスP 8-11)；サブスタンスPトリペプチド(サブスタンスP 9-11)；サブスタンスP、遊離酸；サブスタンスPメチルエステル；及び[Tyr⁹、Nle¹¹]サブスタンスPを含むが、これらに限定されないサブスタンスPペプチド。

【0105】[Ala⁸、β-Ala⁹]ニューロキニンA 4-10；エレドイシン；ロカスタタキニン(locustatachykinin)I((Lom-TK-1)(Locusta migratoria))；ロカスタタキニンII(Lom-TK-11)(Locusta migratoria)；ニューロキニンA 4-10；ニューロキニンA(ニューロメジンL、サブスタンスK)；ニューロキニンA；タラ及びマス；ビオチニル-ニューロキニンA(ビオチニル-ニューロメジンL、ビオチニル-サブスタンスK)；[Tyr⁹]—ニューロキニンA；[Tyr⁹]—サブスタンスK；FR 64349；[Lys⁵、Gly⁸-(R)-ガンマ-ラクタム-Leu⁹]—ニューロキニンA 3-10；GR 83074；GR 87389；GR 94800；[β-Ala⁸]—ニューロキニンA 4-10；[Nle¹¹]—ニューロキニンA 4-10；[Trp⁷、β-Ala⁸]—ニューロキニンA 4-10；ニューロキニンB(ニューロメジンK)；ビオチニル-ニューロキニンB(ビオチニル-ニューロメジンK)；[MePhe⁸]—ニューロキニンB；[Pro⁹]—ニューロキニンB；[Tyr⁹]—ニューロキニンB；ニューロメジンB、ブタ；ビオチニル-ニューロメジンB、ブタ；ニューロメジンB-30、ブタ；ニューロメジンB-32、ブタ；ニューロメジンB受容体拮抗剤；ニューロメジンC、ブタ；ニューロメジンN、ブタ；ニューロメジン(U-8)、ブタ；ニューロメジン(U-25)、ブタ；ニューロメジンU、ラット；神経ペプチド-ガンマ(ガンマ-ブレプロタキニン72-92)；PG-K 11；フィロリトリシン；[Leu⁸]—フィロリトリシン(Phyllomedusa sauvagei)；フィサラミン(physalaemin)；フィサラミンI-11；シリロリニン(schlierhiniin)I-I、アミド、トラザメ；センクトド(sektide)、選択的ニューロキニンB受容体ペプチド；[Ser²]—ニューロメジンC；β-ブレプロタキニン69-91、ヒト；β-ブレプロタキニン111-129、ヒト；タキプレシンI；セノブシン；及びゼノブシン25(ゼンイン25)、ヒトを含むが、これらに限定されないタキニンペプチド。

【0106】ビオチニル-甲状腺刺激ホルモン-放出ホ

41

ルモン； $[Glu^1]$ -TRH；His-Pro-ジケトビペラジン； $[3-Me-His^2]$ -TRH； pGlu-Gln-Pro -アミド； pGlu-His ； $[Phe^2]$ -TRH；ブレプロTRH53-74；ブレプロTRH83-106；ブレプロTRH160-169（ $\text{P} \alpha 4$ 、TRH-活性化ペプチド）；ブレプロTRH178-199；甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン（TRH）；TRH；遊離態；TRH-SH-Pro；及びTRH前駆体ペプチドを含むが、これに限定されない甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン（TRH）ペプチド。

【0107】オメガーアガトキシンTK、アジェレニン（クモ、*Agelena opulenta*）；アバミン（ミツバチ、*Apis mellifera*）；カルシクシン（CaC）（グリーンマンバ、*Dendroaspis angusticeps*）；カルシセプチン（ブラックマンバ、*Dendroaspis polylepis*）；カリブドトキシン（ChTX）（サソリ、*Leiurus quinquestriatus* var. *hebraeus*）；クロトキシン；コノトキシンG1（マリーンスネイル、*Conus geographus*）；コノトキシンGS（マリーンスネイル、*Conus geographus*）；コノトキシンM1（Marine *Conus magus*）； α -コノトキシンE1、*Conus ermineus*； α -コノトキシンS1A； α -コノトキシンIml； α -コノトキシンSI（コーンスネイル、*Conus striatus*）；ミクロ-コノトキシンG111B（マリーンスネイル、*Conus geographus*）；オメガーコノトキシンMVIIC（*Conus magus*）；オメガーコノトキシンGVIA（マリーンスネイル、*Conus geographus*）；オメガーコノトキシンMVIIIA（*Conus magus*）；オメガーコノトキシンMVIIIC（*Conus magus*）；オメガーコノトキシンSVIB（コーンスネイル、*Conus striatus*）；エンドトキシン阻害剤；ジオグラフトキシンI（GTx-I）（ μ -コノトキシンG111A）；イブリオトキシン（IbTX）（サソリ、*But'hust amulus*）；カリオトキシン1-37；カリオトキシン（サソリ、*Androctonus mauretanicus* mauretanicus）；MCDペプチド（MCD-ペプチド、ペプチド401）；マルガトキシン（MgTx）（サソリ、*Centruroides Margaritatus*）；ニューロトキシンNSTX-3（パブアニューギニアクモ、*Nephilinia maculata*）；PLTx-11（クモ、*Plectreurys tristes*）；スキュラトキシン（リューロトキシン1）；及びスチコダクチラトキシン（ShK）を含むが、これらに限定されないト

42

キシンペプチド。

【0108】VIP、ヒト、ブタ、ラット、ヒツジ； $VIP-Gly-Lys-Arg-NH_2$ ；ビオチニル-PHI（ビオチニル-PHI-27）、ブタ； $[Gly^1]$ VIP16-28、ブタ；PHI（PHI-27）ブタ；PHI（PHI-27）ラット、PHM-27（PHI）ヒト；ブレプロVIP81-122、ヒト；ブレプロVIP/PHM111-122；ブレプロVIP/PHM156-170；ビオチニル-PHM-27（ビオチニル-PHI）、ヒト；血管作用性腸収縮剤（エンドテリン- β ）；血管作用性腸オクタコサペプチド、ニワトリ；血管作用性腸ペプチド、モルモット；ビオチニル-VIP、ヒト、ブタ、ラット；血管作用性腸管ペプチド1-12、ヒト、ブタ、ラット；血管作用性腸管ペプチド10-28、ヒト、ブタ、ラット；血管作用性腸管ペプチド11-28、ヒト、ブタ、ラット、ヒツジ；血管作用性腸管ペプチド（タラ、*Gadus morhua*）；血管作用性腸管ペプチド6-28；血管作用性腸管ペプチド拮抗剤；血管作用性腸管ペプチド拮抗剤（ $[Ac-Tyr^1, D-Phe^2]$ -GHRF-1-29アミド）；血管作用性腸管ペプチド受容体拮抗剤（ $4-C1-D-Phe^2, Leu^{12}$]-VIP）；及び血管作用性腸管ペプチド受容体結合阻害剤、L-8-Kを含むが、これらに限定されない血管作用性腸管ペプチド（VIP/PHI）。

【0109】パソプレッシン； $[Asu^{1,8}, Arg^8]$ -パソプレッシン；パソシン； $[Asu^{1,6}, Arg^8]$ -パソシン； $[Lys^8]$ -パソプレッシン；プレッシンノン酸； $[Arg^8]$ -デスマミノパソプレッシンデグリシンアミド； $[Arg^8]$ -パソプレッシン（AVP）； $[Arg^8]$ -パソプレッシンデスマミド；ビオチニル-[D-Arg⁸] -パソプレッシン（ビオチニル-AVP）； $[Arg^8]$ -パソプレッシン；デスマミノ- $[Arg^8]$ -パソプレッシン；デスマミノ- $[D-Arg^8]$ -パソプレッシン（DDVAP）；[デスマミノ- $[D-3-(3'-ビリジル)-Ala]$]- $[Arg^8]$ -パソプレッシン； $[1-(\beta-\text{メルカプト}-\beta-\text{シクロベンタメチレンプロピオン酸})-2-(O-\text{メチル})\text{チロシン}]$ - $[Arg^8]$ -パソプレッシン；パソプレッシン代謝物神経ペプチド $[pGlu^1, Cys^6]$ ；パソプレッシン代謝物神経ペプチド $[pGlu^1, Cys^6]$ ； $[Lys^8]$ -デスマミノパソプレッシンデグリシンアミド； $[Lys^8]$ -パソプレッシン； $[Mpr^1, Val^4, DArg^8]$ -パソプレッシン； $[Phe^2, Ile^3, Orn^8]$ -パソプレッシン（ $[Phe^2, Orn^8]$ -パソプレッシン）； $[Arg^8]$ -パソプレッシン；及び $[d(CH_2)_5, Tyr(Me)^2, Orn^8]$ -パソプレッシンを含むが、これに限定されないパソプレッシン（ADH）。

【0110】蛍光性ヒトCMVプロテアーゼ基質；HCVコアタンパク質59-58；HCV NS4Aタンパク質18-40（JT株）；HCV NS4Aタンパク質21-34（JT株）；B型肝炎ウイルス受容体結合フラグメント；B型肝炎ウイルスプレS領域120-145；[A1a¹²⁷] - B型肝炎ウイルスプレS領域120-131；ヘルペスウイルス限寄体2；HIVエンベロープタンパク質フラグメント254-274；HIV gagフラグメント129-135；HIV基質；P18ペプチド；ペプチドT；[3、5ジヨード-Tyr⁷]ペプチドT；R15K HIV-1類似ペプチド；T20；T21；V3デカペプチドP18-110；及びウイルス複製阻害ペプチドを含むが、これらに限定されないウイルス関連ペプチド。

【0111】各種ポリペプチドの特定類似体、フラグメント及び／又は類似体フラグメントが上記に記載されているが、個々のポリペプチドの活性の全て又は一部を保持するその他類似体、フラグメント及び／又は類似体フラグメントもまた本発明の実施形態に有用であると理解される。類似体は、当業者により理解される各種方法により得ることができる。例えばポリペプチド中の一部アミノ酸を、例えば抗体の抗原結合域あるいは基質分子への結合部位のような、構造との相互作用的結合能力を大きく損なうことなく他のアミノ鎖に置換してもよいだろう。ポリペプチド薬物の相互作用能力及び特性がその生物学的機能活性を規定することから、アミノ酸配列中にあって、アミノ酸配列中にある特定のアミノ酸配列置換を行っても、同様の特性をポリペプチドに保持することができる。

【0112】このような置換を行う場合、アミノ酸の水溶性インデックスが考慮される。ポリペプチド上に相互作用性の生物学的機能を付与する際に水溶性アミノ酸インデックスが重要性であることは当分野で一般的に理解されている。アミノ酸の相対的水溶性が、生じたポリペプチドの二次構造に影響し、それが例えば酵素、基質、受容体、DNA、抗体、抗原等のその他分子とポリペプチドとの相互作用を規定することが認められている。各アミノ酸にはその疎水性及び電荷特性に基づく水溶性インデックスが、以下のとおり割り当てられている：イソロイシン(+4.5)；バリン(+4.2)；ロイシン(+3.8)；フェニルアラニン(+2.8)；システイン/シスチン(+2.5)；メチオニン(+1.9)；アラニン(+1.8)；グリシン(-0.4)；スレオニン(-0.7)；セリン(-0.8)；トリプトファン(-0.9)；チロシン(-1.3)；プロリン(-1.6)；ヒスチジン(-3.2)；グルタミン酸塩(-3.5)；グルタミン(-3.5)；アスパラギン酸塩(-3.5)；アスパラギン(-3.5)；リジン(-3.9)；及びアルギニン(-4.5)。当業者に公知の如く、特定アミノ酸は同様の水溶性インデッ

クス又はスコアを有する他アミノ酸により置換してもよく、その結果にはやはり同様の生物活性を有するポリペプチドが生ずる、即ち依然として生物機能的に等価なポリペプチドを得ることができる。このような変更を行う際、その治水性インデックスが相互に±2の範囲内にあるアミノ酸の置換であることが好ましく、相互に±1の範囲内にあるアミノ酸の置換が特に好ましく、相互に±0.5のアミノ酸が更により好ましい。

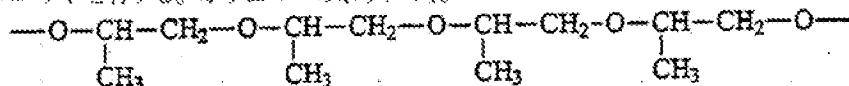
【0113】アミノ酸等の置換は親水性を基に効果的に成されることも当分野では知られている。米国特許第4,554,101号は、それに近接するアミノ酸の親水性により決定されるようなタンパク質の最大局所平均親水性は、タンパク質の生物学的特性と相関することを規定している。米国特許第4,554,101号に詳述されている様に、アミノ酸残基には次の親水性値が割り当てられている：アルギニン(+3.0)；リジン(±3.0)；アスパラギン酸塩(+3.0±1)；グルタミン酸塩(+3.0±1)；セリン(+0.3)；アスパラギン(+0.2)；グルタミン(+0.2)；グリシン(0)；スレオニン(-0.4)；プロリン(-0.5±1)；アラニン(-0.5)；ヒスチジン(-0.5)；システイン(-1.0)；メチオニン(-1.3)；バリン(-1.5)；ロイシン(-1.8)；イソロイシン(-1.8)；チロシン(-2.3)；フェニルアラニン(-2.5)；トリプトファン(-3.4)。当業者により理解される如く、アミノ酸は同様の親水性値を持ち、更に生物学的に等価であり、特に免疫学的に等価であるポリペプチドを置き換えることができる。このような交換では、親水性値が互いに±2内にあるアミノ酸の置換が好ましく、互いが±1内であるものが特に好ましく、互いが±0.5内にあるものが更により好ましい。

【0114】上記概略した様に、アミノ酸置換は一般にはアミノ酸側鎖置換基の相対類似性、例えばそれらの疎水性、親水性、電荷、大きさ等に基づいています。各種前記特性を考慮する典型的な置換（即ちポリペプチドの生物学的活性を大きく変えることなく相互に交換できるアミノ酸）は当業者によく知られており、例えばアルギニンとリジン；グルタミン酸とアスパラギン酸；セリンとスレオニン；グルタミンとアスパラギン；及びバリン、ロイシンとイソロイシンが含まれる。

【0115】本発明の実施形態では、薬物-オリゴマー結合体の実質的単分散混合物が提供される。好ましくは混合物中の結合体の少なくとも約96、97、98又は99パーセントが同一分子量を有する。より好ましくは、混合物は単分散の混合物である。さらにより好ましくは、混合物は薬物-オリゴマー結合体の実質的に純粋な単分散の混合物である。さらにより好ましくは、混合物中の結合体の少なくとも約96、97、98又は99パーセントが同一分子量及び同一分子構造を有する。最

適には、混合物は純粋な単分散の混合物である。

【0116】オリゴマーは当業者に良く知られているようなポリアルキレングリコール成分を含む。好ましくは、ポリアルキレングリコール成分は少なくとも2、3又は4個のポリアルキレングリコールサブユニットを有する。より好ましくは、ポリアルキレングリコール成分は少なくとも5又は6個のポリアルキレングリコールサブユニットを有する。最適にはオリゴマーのポリアルキレングリコール成分は少なくとも7個のポリアルキレングリコールサブユニットを有する。オリゴマーのポリアー¹⁶



この均一ポリプロビレングリコール構造は、ポリプロビレングリコール鎖中の各酸素原子に隣接しただ1個のメチル置換型炭素分子を有する様に記載されている。このような均一ポリプロビレングリコール成分は親油及び親水特性の両方を示すことから、親油性ポリマー成分を使用しない徴性成長ホルモン薬物—オリゴマー結合体に有益である。更に、ポリプロビレングリコール成分の第2アルコール成分と薬物との結合により、例えば胃の中に見いだされるトリプシン及びキモトリプシンのような酵素による分解に対する耐性が向上した薬物（例えばボリペプチド）が提供される。

【0117】本発明の実施形態による均一ポリプロビレングリコールは図11から13に例示され、以下記載されるように好ましく合成される。図11に例示の如く、1、2-プロパンジオール53は第1アルコールブロッキング試薬と反応し、第2アルコール延長モノマー54を提供する。第1アルコールブロッキング試薬は当業者に理解されるような各種第1アルコールブロッキング試薬であり、t-ブチルジフェニル塩化シリル及びt-ブチルジメチル塩化シリルのような塩化シリル化合物、及びAc₂Oのようなエステル化試薬を含むが、これらに限定されない。好ましくは、第1アルコールブロッキング試薬は実質的にt-ブチルジフェニル塩化シリル又はt-ブチルジメチル塩化シリルのような第2アルコールブロッキング試薬と反応しない第1アルコールブロッキング試薬である。第2アルコール延長モノマー(54)はメタンスルホニルクロリド(MeSO₃Cl)と反応し、第1延長アルコールモノマーメシレート55を提供する。

【0118】あるいは、第2アルコール延長モノマー54は第2アルコールブロッキング試薬と反応し化合物56を提供する。第2アルコールブロッキング試薬は塩化ベンジルを含むがこれに限定されない、当業者に知られるような各種第2アルコールブロッキング試薬である。化合物56はB₁脱ブロッキング試薬と反応せしめられ、ブロッキング試薬B₁が除かれ、第1アルコール延長モノマー57を与える。B₁脱ブロッキング試薬は当

*ルキレングリコール成分は好ましくはポリエチレングリコール成分、ポリプロピレングリコール成分、又はポリブチレングリコール成分のような低級アルキルポリアルキレングリコール成分である。ポリアルキレン成分がポリプロピレングリコール成分である場合には、ポリプロピレングリコール成分は好ましくは均一構造を有する。典型的な均一構造を有するポリプロピレングリコール成分は次の通りである：

【化3】

業者に理解されているような各種脱ブロッキング剤から選択される。第1アルコールがエステルを形成することによりブロックされた場合には、B₁脱ブロッキング試薬は塩基（例えは炭酸カリウム）のような脱エステル化試薬である。第1アルコールが塩化シリルを用いブロックされている場合には、B₁脱ブロッキング試薬は好ましくはテトラブチルアンモニウムフルオリド(TBAF)である。第1アルコール延長モノマー57はメタンスルホニルクロリドと反応し第2アルコール延長モノマー-メシレート58を与える。

【0119】第1アルコール延長モノマー54及び第2アルコール延長モノマー57は次の様にキャップされる。第2アルコール延長モノマー54は、キャッピング試薬と反応し、化合物59を提供する。キャッピング試薬は塩化メチルのようなハロゲン化アルキルを含むが、これに限定されない当業者により理解されるような各種キャッピング試薬である。化合物59は上記のB₂脱ブロッキング試薬と反応し、第1アルコールキャッピングモノマー60を与える。第1アルコールキャッピングモノマー60はメタンスルホニルクロリドと反応し、第2アルコールキャッピングモノマーメシレート61を与える。第1アルコール延長モノマー57はキャッピング試薬と反応し化合物62を与える。キャッピング試薬は上記の各種キャッピング試薬であろう。化合物62はB₂脱ブロッキング試薬と反応せしめられブロッキング成分B₂が除かれ、第2アルコールキャッピングモノマー63を与える。B₂脱ブロッキング試薬は当業者により理解されるような各種脱ブロッキング剤であり、バラジウム／活性炭触媒存在下のH₂を含むが、これに限定されない。第2アルコールキャッピングモノマーはメタンスルホニルクロリドと反応し第1アルコールキャッピングモノマーメシレート64を与える。図11に例示の実施形態はキャッピングモノマーの合成を示すが、同様の反応が実施されキャッピングポリマーが与えられることが理解される。

【0120】一般に、鎖延長は第1アルコールモノマー57のような第1アルコール延長モノマー又はポリマー

と第1アルコール延長モノマー-メシレートのような第1アルコール延長モノマー又はポリマー-メシレート5-5とを反応させ各種均一ポリプロピレン鎖を与えるか、又は第2アルコール延長モノマー-5-4のような第2アルコール延長モノマー又はポリマーと、第2アルコール延長モノマー-メシレート5-8のような第2アルコール延長モノマー又はポリマー-メシレートとを反応させることで実行される。

【0121】例えば図1-3では、第1アルコール延長モノマー-メシレート5-5は第1アルコール延長モノマー-5-7と反応し、ダイマー化合物6-5を与える。あるいは、第2アルコール延長モノマー-メシレート5-8は第2アルコール延長モノマー-5-4と反応し、ダイマー化合物6-5を与える。ダイマー化合物6-5上の上記B₁プロッキング成分を上記B₁脱プロッキング試薬を使用して取り除き、第1アルコール延長ダイマー-6-6を与える。第1アルコール延長ダイマー-6-6はエタンスルホニルクロリドと反応し第2アルコール延長ダイマー-メシレート6-7を与える。あるいはダイマー化合物6-5上の上記B₂。プロッキング成分を上記B₂脱プロッキング試薬を使用して取り除き、第2アルコール延長ダイマー-6-9を与える。第2アルコール延長ダイマー-6-9はメタンスルホニルクロリドと反応させられ、第1アルコール延長ダイマー-メシレート7-0を与える。

【0122】当業者により理解される如く、その他各種鎖長を得るために鎖延長プロセスが繰り返されるだろう。例えば図1-3に例示される如く、第1アルコール延長ダイマー-6-6は第1アルコール延長ダイマー-メシレート7-0と反応し、テトラマー化合物7-2を与える。図1-3に更に例示されるように、一般的鎖延長反応図は第1アルコール延長モノマー又はポリマー-7-3を第1アルコール延長モノマー又はポリマー-メシレート7-4と反応させ、均一ポリプロピレンポリマー-7-5を与える。m及びnの値はそれぞれ0から1000またはそれ以上の範囲である。好ましくは、m及びnはそれぞれ0から50である。図1-3に例示の実施形態は第1アルコール延長モノマー及び/又はポリマー-メシレートと反応する第1アルコール延長モノマー及びポリマーを示すが、同様の反応は第2アルコール延長モノマー及び/又はポリマーと第2アルコール延長モノマー及び/又はポリマー-メシレートを用いても実施できる。

【0123】第1アルコール延長モノマー又はポリマーの末端又は第1アルコール延長モノマー又はポリマー-メシレートの末端はそれぞれ、第1アルコールキャッピングモノマー又はポリマー-メシレート、あるいは第1アルコールキャッピングモノマー又はポリマーと反応し、キャップされた均一ポリプロピレン鎖を与えるだろう。例えば図1-2に例示される如く、第1アルコール延長ダイマー-メシレート7-0は第1アルコールキャッピングモノマー-6-0と反応し、キャップされ/プロックされた第1

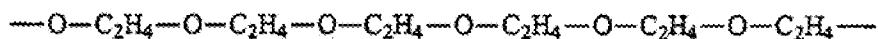
アルコール延長トリマー-7-1を与える。当業者により理解される如く、B₁プロッキング成分は取り除かれ、得られたキャップ型第1アルコール延長トリマーは第1アルコール延長モノマー又はポリマー-メシレートと反応し、キャップ型トリマー-7-1を延長する。

【0124】第2アルコール延長モノマー又はポリマーの末端、又は第2アルコール延長モノマー又はポリマー-メシレートの末端はそれぞれ、第2アルコールキャッピングモノマー又はポリマー-メシレート、あるいは第2アルコールキャッピングモノマー又はポリマーと反応し、キャップされた均一ポリプロピレン鎖を与えるだろう。例えば図1-2に例示される如く、第2アルコール延長ダイマー-メシレート6-7は第2アルコールキャッピングモノマー-6-3と反応し、キャップされ/プロックされた第2アルコール延長トリマー-6-8を与える。上記のように、B₂プロッキング成分は取り除かれ、得られたキャップ型第2アルコール延長トリマーは第2アルコール延長モノマー又はポリマー-メシレートと反応し、キャップ型トリマー-6-8を延長する。図1-2に例示の合成はトリマーを与えるダイマーとキャッピングモノマーとの反応を示すが、キャッピングプロセスは均一ポリプロピレングリコール成分の合成分時のいかなる時点でも実施でき、又はそれに代わり均一ポリプロピレングリコール成分はキャップされないまま与えられてもよいと理解される。図1-2に例示の実施形態はキャッピングモノマーを用いた合成によるポリブチレンオリゴマーのキャッピングを示しているが、本発明のポリブチレンオリゴマーは上記図1-1内に記載のキャッピング試薬を使用し直接キャップ（即ちキャッピングモノマーの付加なし）してもよいと理解される。

【0125】本発明の実施形態による均一ポリプロピレングリコール成分は、ポリエチレングリコール成分に関するここに記載されている方法を含むがこれに限定されない当業者により理解される各種方法により、薬物、カルボン酸のような親水性成分、及び/又は各種その他成分に結合させてよい。

【0126】オリゴマーは親水性成分、親油性成分、スペーサー成分、リンカー成分及び端末成分を含むが、これに限定されない当業者により理解されるようにその他成分を1又はそれ以上含んでよい。オリゴマー内の各種成分は加水分解性又は非加水分解性の結合により相互に共有結合されている。

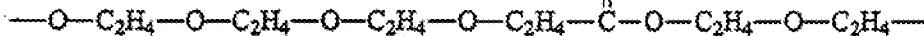
【0127】オリゴマーは更に糖、ポリアルキレングリコール、及びポリアミン/P E Gコポリマーを含むが、これらに限定されない親水性成分を1又はそれ以上含んでよい。隣接するポリアルキレングリコール成分は、それらがエーテル結合により結合されている場合には同一成分であり、同一アルキル構造を有すると考えられる。例えば成分：



は6個のポリエチレングリコールサブユニットを有する単一ポリエチレングリコール成分である。隣接するポリアルキレングリコール成分は、それらがエーテル結合以外の結合により結合されている場合、又はそれらが別の*

*アルキル構造を有する場合には、異なる成分と考えられる。例えば成分：

【化5】



は4個のポリエチレングリコールサブユニットを有するポリエチレングリコール成分と2個のポリエチレングリコール成分を有する親水性成分である。好ましくは本発明の実施形態によるオリゴマーはポリアルキレングリコール成分を含み、親水性成分を更に含まない。

【0128】オリゴマーは更に当業者により理解されるように、1又はそれ以上の親油性成分を含んでよい。親油性成分は好ましくは飽和型又は不飽和型、直鎖型又は枝分かれ型のアルキル成分、又は飽和型あるいは不飽和型、直鎖型又は枝分かれ型脂肪酸成分である。親油性成分为アルキル成分の場合、1ないし28個の炭素原子を有する直鎖型の飽和型又は不飽和型アルキル成分が好ましい。より好ましくは、アルキル成分は2ないし12個の炭素原子を有する。親油性成分为脂肪酸成分の場合には、2ないし18個の炭素原子を有する直鎖型の飽和型又は不飽和型である天然脂肪酸が好ましい。より好ましくは、脂肪酸成分为少なくとも4、5又は6個の炭素原子を有する。

【0129】オリゴマーは当業者により理解されるよう、更に1又はそれ以上のスペーサー成分を含んでよい。スペーサー成分は、例えば親水性成分为親油性成分为分離するのに、親油性成分又は親水性成分为薬物から分離するのに、第1親水性又は親油性成分为第2親水性又は親油性成分为分離するのに、又は親水性成分为親油性成分为リンカー成分为分離するのに使用される。スペーサー成分は好ましくは糖、コレステロール及びグリセリン成分为成る群より選択される。

【0130】オリゴマーは、当業者により理解されるよう、オリゴマーを薬物と結合させるのに使用されるリンカー成分为更に1又はそれ以上含んでよい。リンカー成分为好ましくはアルキル及び脂肪酸成分为成る群から選択される。

【0131】オリゴマーは、薬物と結合しない1又はそれ以上の端末成分を1又はそれ以上のオリゴマー末端に含んでよい。端末成分は好ましくはアルキル又はアルコキシ成分为あり、より好ましくは低級アルキル又は低級アルコキシ成分为ある。最適には、端末成分はメチル又はメトキシである。端末成分は好ましくはアルキル又はアルコキシ成分为あり、端末成分は好ましくは、アルキル、又はアルコキシ成分为あるが、当業者により理解さ

れるような各種成分为よく、糖、コレステロール、アルコール及び脂肪酸を含むが、それに限定されない。

【0132】オリゴマーは好ましくは薬物に共有結合される。幾つかの実施形態では、薬物は加水分解性結合（例えばエステル又はカルボネート結合）を利用し、オリゴマーに結合される。加水分解性結合は、プロドラッグとして働く薬物-オリゴマー結合体を提供する。ある例では、例えば薬物-オリゴマー結合体が不活性である場合（即ち結合体が薬物の主要作用機構を通じて影響を及ぼす能力を欠いている）、時間放出又は制御型放出効果を目的として加水分解性結合が与えられ、1又はそれ以上のオリゴマーがそれぞれに対応する薬物-オリゴマー結合体から切り出され、活性薬物を提供するにつれて、薬物が所定時間にわたり投与される。別の実施形態では、薬物は非加水分解性結合を利用しオリゴマーに結合される（例えば、カルバメート、アミド又はその他結合）。非加水分解性結合は、薬物-オリゴマー結合体を長時間、好ましくは少なくとも2時間血流中に循環させることができると望まれる場合に好ましい。

【0133】オリゴマーは好ましくは薬物と共有結合されるが、もちろんオリゴマーは薬物と非共有結合し非共有結合結合型薬物-オリゴマー複合体を形成してもよい。当業者により理解される如く、非共有結合には水素結合、イオン結合、パンデルワース結合、ミセル又はリボソームカプセル化が含まれるが、これらに限定されない。本発明の実施形態によれば、当業者に理解される如く選択された手法で、オリゴマーは好適に構築され、変性され、そして/又は適切に官能化され、非共有結合結合に適する能力が付与される（例えば水素結合能の付与）。本発明の他の実施形態によれば、オリゴマーはアミノ酸、オリゴペプチド、ペプチド、胆汁酸、胆汁誘導体、脂肪酸、脂肪酸誘導体、サリチル酸、サリチル酸誘導体、アミノサリチル酸及びアミノサリチル酸誘導体を含むが、これらに限定されない各種化合物により誘導化される。得られたオリゴマーは薬物分子、医薬製品及び/又は医薬賦形剤と非共有結合的に結合（複合化）できる。得られた複合体は平衡化された親油及び親水特性を有することが好ましい。本発明の更に別の実施形態によれば、オリゴマーはアミン、及び/又はアルキルアミンにより誘導化される。好適な酸性条件下では、得られ

たオリゴマーは薬物分子、医薬製品、及び／又は医薬賦形剤と非供給結合型結合複合体を形成できる。このような複合体化により得られた産物は好ましくは平衡化された親油及び親水特性を有する。

【0134】1より多いオリゴマー（即ち複数のオリゴマー）が薬物に結合されてよい。複数のオリゴマーは同一であることが好ましい。しかし、複数のオリゴマーが相互に異なるか、あるいは複数のオリゴマーの幾つかが同一であり、幾つかは異なっていてもよい。オリゴマーの複数が薬物に結合する場合、1又はそれ以上のオリゴマーが薬物と加水分解性結合で結合され、そして1又はそれ以上のオリゴマーが非加水分解性結合により薬物と結合することが好ましい。あるいは、複数のオリゴマーを薬物と結合させる結合の全てが加水分解性ではあるが様々な強さの加水分解性を有してよく、例えばオリゴマーの1またはそれ以上は体内における加水分解により薬物から速やかに外されるが、オリゴマーの1又はそれ以上は体内に於ける加水分解により薬物からゆっくり外される。

【0135】オリゴマーは、求核性ヒドロキシル官能基及び／又はアミノ官能基を含むがこれらに限定されない薬物の各種求核性残基にて、薬物と結合する。薬物がポリペプチドの場合、求核性ヒドロキシル官能基は、例えばセリン及び／又はチロシン残基で見いだされ、求核性アミノ官能基は、例えばヒスチジン及び／又はリジン残基、及び／又はポリペプチドの1又はそれ以上のN-端末に見いだされる。オリゴマーがポリペプチドの1又はそれ以上のN-端末に結合する場合、結合は好ましくは第2アミンを形成する。例えば、薬物がヒトインスリンと結合する場合、オリゴマーはG-Lys⁸¹のアミノ官能基、Phe⁸¹のアミノ官能基、及びLys⁸²⁹のアミノ官能基を含むインスリンのアミノ官能基に結合する。1個のオリゴマーがヒトインスリンと結合する場合、オリゴマーは好ましくは、Lys⁸²⁹のアミノ官能基に結合する。2個のオリゴマーがヒトインスリンと結合する場合、オリゴマーは好ましくはPhe⁸¹のアミノ官能基、及びLys⁸²⁹のアミノ官能基に結合する。1より多いオリゴマーがヒトインスリンと結合することもあるが、モノ結合体ヒトインスリンにより高い活性（改善されたグルコース低下能力）が観察される。別の例として、薬物がサケカルシトニンである場合、オリゴマーはN-端末のLys¹¹、Lys¹⁸及びN-端末のアミノ官能基を含むサケカルシトニンのアミノ官能基と結合することができる。1又はそれ以上のオリゴマーがサケカルシトニンに結合されるが、1つのオリゴマーがLys¹¹の官能基に結合し、そして1つのオリゴマーがLys¹⁸のアミノ官能基に結合するジ結合体サケカルシトニンについてより高い活性（改善されたグルコース低下能力）が観察された。更に別の例として、薬物がヒト成長ホルモンの場合、オリゴマーはPhe¹、

Lys³⁸、Lys⁴¹、Lys⁷⁰、Lys¹¹⁵、Lys¹⁴²、Lys¹⁴⁵、Lys¹⁵⁸、Lys¹⁹⁸、及び／又はLys²⁷²のアミノ官能基に結合する。

【0136】本発明の薬物-オリゴマー結合体の実質的単分散混合物は各種方法により合成できる。例えば、カルボン酸及びポリエチレン glycol を含むオリゴマーの実質的単分散混合物は、オリゴマーの実質的単分散混合物を提供するのに十分な条件の下にカルボン酸の実質的単分散混合物とポリエチレン glycol の実質的単分散混合物とを接触させることで合成される。次に実質的単分散混合物のオリゴマーはそれらが薬物と反応し薬物-オリゴマー結合体を与える様に活性化される。活性化オリゴマーの実質的単分散混合物を与える合成経路の実施形態の一つは図3に例示されており、以下の実施例1-1～1-8に記載されている。活性化オリゴマーの実質的単分散混合物を与える合成経路の別の実施形態は図4に例示され、以下の実施例1-9～2-4に記載されている。活性化オリゴマーの実質的単分散混合物を与える合成経路の更に別の実施形態は図5に例示されており、そして以下の実施例2-5～2-9に記載されている。活性化オリゴマーの実質的単分散混合物を与える合成経路のより更に別の実施形態が図6に例示されており、以下の実施例3-0～3-1に記載されている。活性化オリゴマーの実質的単分散混合物を与える合成経路の別の実施形態が図7に例示されており、以下の実施例3-2～3-7に記載されている。活性化オリゴマーの実質的単分散混合物を与える合成経路の更に別の実施形態が図8に例示されており、以下の実施例3-8に記載されている。活性化オリゴマーの実質的単分散混合物を与える合成経路のより更に別の実施形態が図9に例示されており、以下の実施例3-9に記載されている。活性化オリゴマーの実質的単分散混合物を与える合成経路の別の実施形態が図10に例示されており、以下の実施例4-0に記載されている。

【0137】活性化オリゴマーの実質的単分散混合物は、例えば以下の実施例4-1～1-20に記載の様に薬物-オリゴマー結合体の混合物を与えるのに十分な条件の下に薬物の実質的単分散混合物と反応させることができる。当業者に理解されている様に、活性化オリゴマーの実質的単分散混合物と薬物の実質的単分散混合物との反応より生じる薬物-オリゴマー結合体の混合物が実質的単分散混合物になる様に反応条件（例えば選択モル比、溶媒混合物及び／又はpH）が制御され得る。例えばリジンのアミノ官能基に於ける結合は、反応溶液のpHをリジンのpK_aより低く維持することで抑制される。あるいは、薬物-オリゴマー結合体の混合物は、例えばHPLCを使用することで分離、単離されて薬物オリゴマー結合体、例えば单一、2-又は3結合体の実質的単分散混合物を提供する。具体的な単離結合体の結合度（例えば単離分子が単體、二體又は三體結合体である

か)は、質量分光法を含むがこれに限定されない、当業者により理解される各種技術を使用することで決定される、及び/又は証明される。具体的な結合体の構造(例えばオリゴマーがヒトインスリンモノ結合体のG₁y⁸¹、Phe⁸¹又はLys^{82*}に存在するか否か)は、配列分析、ペプチドマッピング、選択的酵素切断及び/又はエンドペプチダーゼ切断を含むがこれに限定されない、当業者により理解される各種技術を使用することで決定される、及び/又は証明される。

【0138】当業者により理解されるように、薬物上にある1又はそれ以上の反応部位は、例えば薬物をN-tert-ブロトキシカルボニル(t-BOC)又はN-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)(N-FMO-C)のような好適プロッキング試薬と反応することでブロックされる。この工程は、例えば薬物がポリペプチドである場合に好ましく、ポリペプチドの1又はそれ以上のN端末にオリゴマーを有する不飽和結合体(即ち、全ての求核性残基が結合されてはいないもの)を形成することが望ましい。このようなプロッキングに続き、プロック型薬物の実質的単分散混合物は活性化オリゴマーの実質的単分散混合物と反応せしめられ、1又はそれ以上の求核性残基に結合したオリゴマーを有し且つその他核性残基と結合したプロッキング成分を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物を与える。結合反応後、薬物-オリゴマー結合体は当業者が理解する様にして脱ブロックされる。必要に応じ、薬物-オリゴマー結合体は次に上記の様に分離され、薬物-オリゴマー結合体の実質的単分散混合物が提供される。あるいは、薬物-オリゴマー結合体の混合物は脱プロッキング前に分離される。

【0139】本発明の実施形態による薬物-オリゴマー結合体の実質的単分散混合物は、有利には、通常の混合物と比べ改善された特性を有する。例えば薬物-オリゴマー結合体の実質的単分散混合物は、薬物-オリゴマー結合体の実質的単分散混合物と同一の数平均分子量を有する薬物-オリゴマー結合体の多分散混合物のインビトロ活性に比べ、より高いインビトロ活性を好ましく有する。当業者により理解されるように、実質的単分散混合物の数平均分子量及び多分散混合物の数平均分子量は、例えばH. R. AllcockとF. W. Lampe, CONTEMPORARY POLYMER CHEMISTRY 394~402(第2版、1991)に記載の如くゲルバー-ミエーションクロマトグラフィのようなサイズ排除クロマトグラフィを含むが、これに限定されない各種方法により測定される。

【0140】別の例としては、薬物-オリゴマー結合体の実質的単分散混合物は、実質的単分散混合物と同一の数平均分子量を有する薬物-オリゴマー結合体の多分散混合物のインビトロ活性に比べより高いインビトロ活性を好ましく有する。当業者により理解されるように、実質的単分散混合物の数平均分子量及び多分散混合物の数

平均分子量は、ゲルバー-ミエーションクロマトグラフィのようなサイズ排除クロマトグラフィを含むが、これに限定されない各種方法により測定される。具体的な混合物のインビトロ活性は、当業者に理解されるように各種方法にて測定できる。好ましくは、インビトロ活性はカリフォルニア州、サニーベール(Sunnyvale)にあるモレキュラーデバイス社(Molecular Devices Corporation)より販売されているサイトセンサー(Cytosensor)(登録商標)マイクロフィジオメーター(Microphysiometer)を使用し測定される。マイクロフィジオメーターはトランスクエル中の培養細胞に加えられた薬物に対する反応中の細胞外酸性化速度の微小変化をモニターする。この反応は試験中の分子の活性に比例する。

【0141】さらに別の例としては、薬物-オリゴマー結合体の実質的単分散混合物は、実質的単分散混合物と同一の数平均分子量を有する薬物-オリゴマー結合体の多分散混合物のキモトリプシンによる分解に対する抵抗性に比べて高いキモトリプシンによる分解に対する抵抗性を好ましく有する。当業者により理解されるように、実質的単分散混合物の数平均分子量及び多分散混合物の数平均分子量は、サイズ排除クロマトグラフィを含むがこれに限定されない各種方法により測定される。

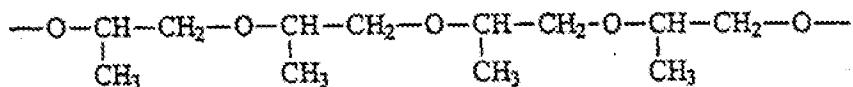
【0142】更に別の例としては、薬物-オリゴマー結合体の実質的単分散混合物は、実質的単分散混合物と同一の数平均分子量を有する薬物-オリゴマー結合体の多分散混合物の被験者間変動に比べて小さい被験者間変動を好ましく有する。当業者により理解されるように、実質的単分散混合物の数平均分子量及び多分散混合物の数平均分子量は、サイズ排除クロマトグラフィを含むが、これに限定されない各種方法により測定される。被験者間変動は当業者により知られる各種方法により測定することができる。被験者間変動は好ましくは次の様にして計算される。用量反応曲線(AUC)下の面積(即ち、用量反応曲線とベースラインとの間の面積)を各被験者について決定する。全ての被験者に関する平均AUCは、各被験者のAUCを合計し、そして合計値を被験者数で除し決定される。次に各被験者について、被験者のAUCと平均AUC間の差の絶対値を決定する。得られた差の絶対値を合計して被験者変動を示す値を得る。低い数値ほど被験者間の変動が低いことを表し、高い値ほど被験者間変動が高いことを表す。

【0143】本発明の実施形態による薬物-オリゴマー結合体の実質的単分散混合物は上記改善特性の2又はそれ以上を有することが好ましい。より好ましくは、本発明の実施形態による薬物-オリゴマー結合体の実質的単分散混合物は上記改善特性の3又はそれ以上を有する。最適には、本発明の実施形態による薬物-オリゴマー結合体の実質的単分散混合物は上記改善特性の4つ全てを

有する。

【0144】本発明によるさらに別の実施形態では、約22ダルトンより小さい標準偏差を有する分子量分布を有する結合体の混合物が提供される。混合物中の各結合体は、ポリアルキレングリコール成分を含むオリゴマーに結合した薬物を含む。標準偏差は好ましくは約14ダルトン未満であり、より好ましくは約11ダルトン未満である。分子量分布は、例えばH. R. AllcockとF. W. Lampe, CONTEMPORARY POLYMER CHEMISTRY 394~402(第2版、1991)に記載のようなゲルパーミエーションクロマトグラフィなどのサイズ排除クロマトグラフィを含むが、これに限定されない当業者既知の方法により決定することができる。次に分子量分布の標準偏差が、当業者により知られる統計的方法により決定される。

【0145】オリゴマーは当業者により知られる様にボ*



この均一ポリプロビレングリコール構造はポリプロビレングリコール鎖中の各酸素原子に隣接して1個のメチル置換炭素原子のみを有する様に記載されている。このような均一ポリプロビレングリコール成分は親油特性及び親水特性の両方を有しており、従って親油性ポリマー成分の使用なしに両性薬物—オリゴマー結合体を提供するのに有用である。更に、ポリプロビレングリコール成分の第2アルコール成分と薬物との結合は例えば胃内に見いだされるトリプシンやキモトリプシンのような酵素による分解に対し改善された抵抗性を有する薬物(例えばポリペプチド)を提供する。

【0146】本発明の実施形態による均一ポリプロビレングリコールは図11から13に例示され、以下記載されるように好ましく合成される。図11に例示の如く、1、2-プロパンジオール53は第1アルコールブロッキング試薬と反応し、第2アルコール延長モノマー54を提供する。第1アルコールブロッキング試薬は当業者に理解されるような各種第1アルコールブロッキング試薬であり、*t*-ブチルジフェニル塩化シリル及び*t*-ブチルジメチル塩化シリルのような塩化シリル化合物、及びAc₂Oのようなエステル化試薬を含むが、これらに限定されない。好ましくは、第1アルコールブロッキング試薬は実質的に*t*-ブチルジフェニル塩化シリル又は*t*-ブチルジメチル塩化シリルのような第2アルコールと反応しない第1アルコールブロッキング試薬である。第2アルコール延長モノマー(54)はメタンスルホニルクロリド(MeSO₃Cl)と反応し、第1延長アルコールモノマー-メシレート55を提供する。

【0147】あるいは、第2アルコール延長モノマー5

*リアルキレングリコール成分を含む各種オリゴマーである。好ましくは、ポリアルキレングリコール成分は少なくとも2、3、又は4個のポリアルキレングリコールサブユニットを有する。より好ましくは、ポリアルキレングリコール成分は少なくとも5又は6個のポリアルキレングリコールサブユニットを有する。最適には、オリゴマーのポリアルキレングリコール成分は少なくとも7個のポリアルキレングリコールサブユニットを有する。オリゴマーのポリアルキレングリコール成分は好ましくはポリエチレングリコール成分、ポリプロピレングリコール成分、又はポリブチレングリコール成分のような低級アルキルポリアルキレングリコール成分である。ポリアルキレン成分がポリプロピレングリコール成分である場合には、ポリプロピレングリコール成分は好ましくは均一構造を有する。均一構造を有する代表的ポリプロピレングリコール成分は以下のものである：

【化6】

4は第2アルコールブロッキング試薬と反応し化合物56を提供する。第2アルコールブロッキング試薬は塩化ベンジルを含むが、これに限定されない、当業者に知られるような各種第2アルコールブロッキング試薬である。化合物56はB: 脱プロッキング試薬と反応せしめられ、ブロッキング試薬B₁が除かれ、第1アルコール延長モノマー57を与える。B: 脱プロッキング試薬は当業者に理解されているような各種脱プロッキング剤から選択される。第1アルコールがエステルを形成することによりブロックされた場合には、B: 脱プロッキング試薬は塩基(例えば炭酸カリウム)のような脱エステル化試薬である。第1アルコールが塩化シリルを用いブロックされている場合には、B: 脱プロッキング試薬は好ましくはテトラブチルアンモニウムフルオリド(TBAF)である。第1アルコール延長モノマー57はメタンスルホニルクロリドと反応し第2アルコール延長モノマー-メシレート58を与える。

【0148】第1アルコール延長モノマー54及び第2アルコール延長モノマー57は次の様にキャップされる。第2アルコール延長モノマー54は、キャッピング試薬と反応し、化合物59を与える。キャッピング試薬は塩化メチルのようなハロゲン化アルキルを含むがこれに限定されない、当業者により理解されるような各種キャッピング試薬である。化合物59は上記のB: 脱プロッキング試薬と反応し、第1アルコールキャッピングモノマー60を与える。第1アルコールキャッピングモノマー60はメタンスルホニルクロリドと反応し、第2アルコールキャッピングモノマー-メシレート61を与える。第1アルコール延長モノマー57はキャッピング試

薬と反応し化合物6-2を与える。キャッピング試薬は上記の各種キャッピング試薬であろう。化合物6-2はB₁脱ブロッキング試薬と反応せしめられブロッキング成分B₂が除かれ、第1アルコールキャッピングモノマー6-3を与える。B₁脱ブロッキング試薬は当業者により理解されるような各種脱ブロッキング剤であり、パラジウム／活性炭触媒存在下のH₂を含むが、これに限定されない。第2アルコールキャッピングモノマーはメタンスルホニルクロリドと反応し第1アルコールキャッピングモノマー-メシレート6-4を与える。図1-1に例示の実施形態はキャッピングモノマーの合成を示すが、同様の反応が実施されキャッピングポリマーが与えられることが理解される。

【0149】一般に、鎖延長は、第1アルコールモノマー-5-7のような第1アルコール延長モノマー又はポリマーと、第1アルコール延長モノマー-メシレート5-5のような第1アルコール延長モノマー又はポリマー-メシレートとを反応させ、各種均一ポリプロビレン鎖を与えるか、又は第2アルコール延長モノマー-5-4のような第2アルコール延長モノマー又はポリマーと、第2アルコール延長モノマー-メシレート5-8のような第2アルコール延長モノマー又はポリマー-メシレートとを反応させることで実行される。

【0150】例えば図1-3では、第1アルコール延長モノマー-メシレート5-5は第1アルコール延長モノマー-メシレート5-7と反応し、ダイマー化合物6-5を与える。あるいは、第2アルコール延長モノマー-メシレート5-8は第2アルコール延長モノマー-5-4と反応し、ダイマー化合物6-5を与える。ダイマー化合物6-5上の上記B₁、ブロッキング成分を上記B₁脱ブロッキング試薬を使用して取り除き、第1アルコール延長ダイマー-6-6を与える。第1アルコール延長ダイマー-6-6はメタンスルホニルクロリドと反応し第2アルコール延長ダイマー-メシレート6-7を与える。あるいはダイマー化合物6-5上の上記B₁、ブロッキング成分を上記B₁脱ブロッキング試薬を使用し取り除き、第2アルコール延長ダイマー-6-9を与える。第2アルコール延長ダイマー-6-9はメタンスルホニルクロリドと反応せしめられ、第1アルコール延長ダイマー-メシレート7-0を与える。

【0151】当業者により理解される如く、その他各種鎖長を得るために鎖延長プロセスが繰り返されるだろう。例えば図1-3に例示される如く、第1アルコール延長ダイマー-6-6は第1アルコール延長ダイマー-メシレート7-0と反応し、テトラマー化合物7-2を与える。図1-3に更に例示されるように、一般的鎖延長反応式は第1アルコール延長モノマー又はポリマー-7-3を第1アルコール延長モノマー又はポリマー-メシレート7-4と反応させ、均一ポリプロビレンポリマー-7-5を与える。m及びnの値はそれぞれ0から1000またはそれ以上の範囲である。好ましくは、m及びnはそれぞれ0から50

である。図1-3に例示の実施形態は第1アルコール延長モノマー及び／又はポリマー-メシレートと反応する第1アルコール延長モノマー及びポリマーを示すが、同様の反応は第2アルコール延長モノマー及び／又はポリマーと第2アルコール延長モノマー及び／ポリマー-メシレートを用いても実施できることは理解されるべきである。

【0152】第1アルコール延長モノマー又はポリマーの末端又は第1アルコール延長モノマー又はポリマー-メシレートの末端はそれぞれ、第1アルコールキャッピングモノマー又はポリマー-メシレート、あるいは第1アルコールキャッピングモノマー又はポリマーと反応し、キャップされた均一ポリプロビレン鎖を与えることができる。例えば図1-2に例示される如く、第1アルコール延長ダイマー-メシレート7-0は第1アルコールキャッピングモノマー-6-0と反応し、キャップされ／ブロックされた第1アルコール延長トリマー-7-1を与える。当業者により理解される如く、B₁、ブロッキング成分は取り除かれ、得られたキャップ型第1アルコール延長トリマーは第1アルコール延長モノマー又はポリマー-メシレートと反応し、キャップ型トリマー-7-1を延長する。

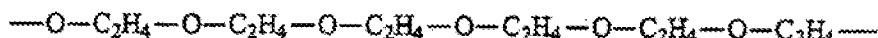
【0153】第2アルコール延長モノマー又はポリマーの末端、又は第2アルコール延長モノマー又はポリマー-メシレートの末端はそれぞれ、第2アルコールキャッピングモノマー又はポリマー-メシレート、あるいは第2アルコールキャッピングモノマー又はポリマーと反応し、キャップされた均一ポリプロビレン鎖を与えることができる。例えば図1-2に例示される如く、第2アルコール延長ダイマー-メシレート6-7は第2アルコールキャッピングモノマー-6-3と反応し、キャップされ／ブロックされた第2アルコール延長トリマー-6-8を与える。当業者により理解される如く、B₁、ブロッキング成分は取り除かれ、得られたキャップ型第2アルコール延長トリマーは第2アルコール延長モノマー又はポリマー-メシレートと反応し、キャップ型トリマー-6-8を延長する。図1-2に例示の合成はトリマーを与えるダイマーとキャッピングモノマーとの反応を示すが、キャッピングプロセスは均一ポリプロビレングリコール成分の合成時のいかなる時点でも実施でき、又はそれに代わり均一ポリプロビレングリコール成分はキャップされないまま与えられてもよいと理解される。図1-2に例示の実施形態はキャッピングモノマーを用いた合成によるポリブチレンオリゴマーのキャッピングを示しているが、本発明のポリブチレンオリゴマーは上記図1-1に記載のキャッピング試薬を使用し直接キャップ（即ちキャッピングモノマーの付加なし）されてもよいと理解される。

【0154】本発明の実施形態による均一ポリプロビレングリコール成分は、ポリエチレングリコール成分に關しここに記載されている方法を含むがこれに限定されない、当業者により知られる各種方法により、薬物、カルボン酸のような親油性成分、及び／又は各種その他の成

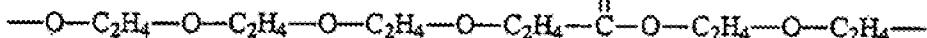
分に結合することができる。

【0155】オリゴマーは親水性成分、親油性成分、スペーサー成分、リンカー成分及び端末成分を含むが、これに限定されない当業者により理解されるようにその他の成分を1又はそれ以上含むことができる。オリゴマー内の各種成分は加水分解性又は非加水分解性の結合により相互に共有結合されている。

【0156】オリゴマーは更に糖、ポリアルキレングリ*



は6個のポリエチレングリコールサブユニットを有する第一ポリエチレングリコール成分である。隣接するポリアルキレングリコール成分は、それらがエーテル結合以外の結合により結合されている場合、又はそれらが別の*



は4個のポリエチレングリコールサブユニットを有するポリエチレングリコール成分と2個のポリエチレングリコール成分を有する親水性成分である。好ましくは本発明の実施形態によるオリゴマーはポリアルキレングリコール成分を含み、親水性成分をそれ以上含まない。

【0157】オリゴマーは、当業者により理解されるよう、1又はそれ以上の親油性成分を更に含んでよい。親油性成分は好ましくは飽和型又は不飽和型、直鎖型又は分岐型のアルキル成分、又は飽和型あるいは不飽和型、直鎖型又は分岐型脂肪酸成分である。親油性成分がアルキル成分の場合、1ないし2~8個の炭素原子を有する直鎖型の飽和型又は不飽和型アルキル成分が好ましい。より好ましくは、アルキル成分は2ないし1~2個の炭素原子を有する。親油性成分が脂肪酸成分の場合には、2ないし1~8個の炭素原子を有する直鎖型の飽和型又は不飽和型である天然脂肪酸が好ましい。より好ましくは、脂肪酸成分は3ないし1~4個の炭素原子を有する事が好ましく、最も好ましくは、脂肪酸成分は少なくとも4、5又は6個の炭素原子を有する。

【0158】オリゴマーは当業者により理解されるよう、更に1又はそれ以上のスペーサー成分を含んでよい。スペーサー成分は、例えば親水性成分を親油性成分から分離するのに、親油性成分又は親水性成分を薬物から分離するのに、第1親水性又は親油性成分を第2親水性又は親油性成分から分離するのに、又は親水性成分又は親油性成分をリンカー成分から分離するのに使用される。スペーサー成分は好ましくは糖、コレステロール及びグリセリン成分から成る群より選択される。

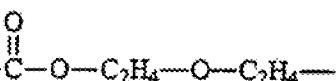
【0159】オリゴマーは、当業者により理解されるよう、オリゴマーを薬物と結合させるのに使用されるリンカー成分を更に1又はそれ以上含んでよい。リンカー成分は好ましくはアルキル及び脂肪酸成分から成る群か

* コール、及びポリアミン／PEGコポリマーを含むが、これらに限定されない親水性成分を1又はそれ以上含むことができる。隣接するポリアルキレングリコール成分は、それらがエーテル結合により結合されている場合は同一成分であり、同一アルキル構造を有すると考えられる。例えば成分：

【化7】

※アルキル構造を有する場合には、異なる成分であると考えられる。例えば成分：

【化8】



ら選択される。

20 【0160】オリゴマーは、薬物と結合しない1又はそれ以上の端末成分を1又はそれ以上のオリゴマー末端に含んでよい。端末成分は好ましくはアルキル又はアルコキシ成分であり、より好ましくは低級アルキル又は低級アルコキシ成分である。最適には、端末成分はメチル又はメトキシである。端末成分は好ましくはアルキル又はアルコキシ成分であり、端末成分は当業者により理解されるような各種成分でよく、糖、コレステロール、アルコール及び脂肪酸を含むが、それに限定されない。

【0161】オリゴマーは好ましくは薬物に共有結合される。幾つかの実施形態では、薬物は加水分解性結合

(例えばエステル又はカーボネート結合)を利用し、オリゴマーに結合される。加水分解性結合は、プロドラッグとして働く薬物—オリゴマー結合体を提供する。ある例では、例えば薬物—オリゴマー結合体が不活性である場合(即ち結合体が薬物の主要作用機構を通じて影響を及ぼす能力を欠いている)、時間放出又は制御型放出効果を目的として加水分解性結合が与えられ、1又はそれ以上のオリゴマーがそれぞれに対応する薬物—オリゴマー結合体から切り出され、活性薬物を提供するにつれて、薬物は所定時間かけ投与される。別の実施形態では、薬物は非加水分解性結合を利用してオリゴマーに結合される(例えば、カルバメート、アミド又はその他結合)。非加水分解性結合は、薬物—オリゴマー結合体を長時間、好ましくは少なくとも2時間血流中に循環させることが望まれる場合に好ましい。

【0162】オリゴマーは好ましくは薬物と共有結合されるが、オリゴマーは薬物と非共有結合し非共有結合結合型薬物—オリゴマー複合体を形成してもよいことが理解される。当業者により理解される如く、非共有結合には水素結合、イオン結合、パンデルワールス結合、ミセ

ル又はリボソームカプセル化が含まれるが、これらに限定されない。本発明の実施形態によれば、当業者に理解される如く選択された手法で、オリゴマーは好適に構築され、変性され、そして／又は適当に官能化されて非共有結合結合に関する能力が付与される（例えば水素結合能の付与）。本発明のその他実施形態によれば、オリゴマーはアミノ酸、オリゴペプチド、ペプチド、胆汁酸、胆汁誘導体、脂肪酸、脂肪酰誘導体、サリチル酸、サリチル酸誘導体、アミノサリチル酸及びアミノサリチル酸誘導体を含むが、これに限らず各種化合物により誘導化される。得られたオリゴマーは薬物分子、医薬製品及び／又は医薬賦形剤と非共有結合的に結合（複合体化）できる。得られた複合体は平衡化された親油及び親水特性を有することが好ましい。本発明の更に別の実施形態によれば、オリゴマーはアミン、及び／又はアルキルアミンにより誘導化される。好適酸性条件下では、得られたオリゴマーは薬物分子、医薬製品、及び／又は医薬賦形剤との非供給結合型結合複合体を形成できる。このような複合体化により得られた産物は好ましくは平衡化された親油及び親水特性を有する。

【0163】1より多いオリゴマー（即ち複数のオリゴマー）が薬物に結合させることができる。複数のオリゴマーは同一であることが好ましい。しかし、複数のオリゴマーが相互に異なるか、又は複数のオリゴマーの幾つかが同一であり、幾つかはことなつていてもよいことが理解される。オリゴマーの過半が薬物に結合する場合、1又はそれ以上のオリゴマーが薬物と加水分解性結合で結合され、そして1又はそれ以上のオリゴマーが非加水分解性結合により薬物と結合することが好ましい。あるいは、複数のオリゴマーを薬物と結合させる結合の全てが加水分解性ではあるが様々な強さの加水分解性を有しており、例えばオリゴマーの1またはそれ以上は体内における加水分解により薬物から速やかに外されるが、オリゴマーの1又はそれ以上は体内に於ける加水分解により薬物からゆっくり外される。

【0164】オリゴマーは、求核性ヒドロキシル官能基及び／又はアミノ官能基を含むがこれらに限定されない薬物の各種求核性残基にて、薬物と結合する。薬物がポリペプチドの場合、求核性ヒドロキシル官能基は、例えばセリン及び／又はチロシン残基、及び求核性アミノ官能基の場合には例えばヒスチジン及び／又はリジン残基、及び／又はポリペプチドの1又はそれ以上のN-端末に見いだされる。オリゴマーがポリペプチドの1又はそれ以上のN-端末に結合する場合、結合は好ましくは第2アミンを形成する。例えば、薬物がヒトインスリンと結合する場合、オリゴマーはC₁y¹¹のアミノ官能基、Phe⁸¹のアミノ官能基、及びLys⁸²⁹のアミノ官能基を含むインスリンのアミノ官能基に結合する。2個のオリゴマーがヒトインスリンと結合する場合、オリゴマーは好ましくはPhe⁸¹のアミノ官能

基、及びLys⁸²⁹のアミノ官能基に結合する。1より多いオリゴマーがヒトインスリンと結合することもあるが、モノ結合体ヒトインスリンよりも高い活性（改善されたグルコース低下能力）が観察される。別の例として、薬物がサケカルントニンである場合、オリゴマーはN-端末のLys³¹、Lys¹⁸及びN-端末のアミノ官能基を含むサケカルントニンのアミノ官能基と結合することができる。1又はそれ以上のオリゴマーがサケカルントニンに結合されるが、1つのオリゴマーがLys³¹の官能基に結合し、そして1つのオリゴマーがLys¹⁸のアミノ官能基に結合するジ結合体サケカルントニンについてより高い活性（改善されたグルコース低下能力）が観察された。更に別の例として、薬物がヒト成長ホルモンの場合、オリゴマーはPhe¹、Lys²⁸、Lys⁴¹、Lys⁷⁰、Lys¹¹⁵、Lys¹⁴⁰、Lys¹⁴⁵、Lys¹⁵⁸、Lys¹⁶⁸及び／又はLys³⁷²のアミノ官能基に結合する。

【0165】標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物は、各種方法により合成することができる。例えば、カルボン酸及びポリエチレングリコールを含む標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有するオリゴマーの混合物は、標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有するオリゴマー混合物を提供するのに十分な条件の下に、標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有するカルボン酸の混合物と、標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有するポリエチレングリコールの混合物とを接触せしめることで合成される。次に標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有する混合物のオリゴマーは、それらが薬物と反応して薬物-オリゴマー結合体を提供できる様に活性化される。標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有する活性化オリゴマーの混合物を提供するための合成経路の1実施形態は図3に例示されており、以下実施例11～18に記載されている。標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有する活性化オリゴマーの実質的単分散混合物を与える合成経路の別の実施形態は図4に例示され、以下の実施例19～24に記載されている。標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有する活性化オリゴマーの実質的単分散混合物を与える合成経路のより更に別の実施形態は図5に例示されており、そして以下の実施例25～29に記載されている。標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有する活性化オリゴマーの実質的単分散混合物を与える合成経路のより更に別の実施形態が図6に例示されており、以下の実施例30～31に記載されている。標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有する活性化オリゴマーの実質的単分散混合物を与える合成経路の別の実施形態が図7に例示されており、以下の実施例32～37に記載されている。標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有する活性化オリゴマーの実質的単分散混合物を与える合成経路の

更に別の実施形態が図8に例示されており、以下の実施例3-8に記載されている。標準偏差約2.2ダルトン未満の分子量分布を有する活性化オリゴマーの実質的単分散混合物を与える合成経路のより更に別の実施形態が図9に例示されており、以下の実施例3-9に記載されている。標準偏差約2.2ダルトン未満の分子量分布を有する活性化オリゴマーの実質的単分散混合物を与える合成経路の別の実施形態が図10に例示されており、以下の実施例4-0に記載されている。

【0166】標準偏差約2.2ダルトン未満の分子量分布を有する活性化オリゴマーの混合物は、例えば以下の実施例4-1～1-20に記載の如く、薬物-オリゴマー結合体の混合物を与えるのに十分な条件の下に、標準偏差約2.2ダルトン未満の分子量分布を有する薬物の混合物と反応せしめることができる。当業者に知られる様に、標準偏差約2.2ダルトン未満の分子量分布を有する活性化オリゴマー混合物と標準偏差約2.2ダルトン未満の分子量分布を有する薬物の混合物との反応より生じる薬物-オリゴマー結合体の混合物が、標準偏差約2.2ダルトン未満の分子量分布を有する混合物になる様に反応条件（例えば選択モル比、溶媒混合物及び／又はpH）を制御することができる。例えばリジンのアミノ官能性に於ける結合は、反応溶液のpHをリジンのpK_aより低く維持することで抑制される。あるいは、薬物-オリゴマー結合体の混合物は、例えばHPLCを使用することで分離、単離され、標準偏差約2.2ダルトン未満の分子量分布を有する薬物-オリゴマー結合体、例えば單一、2-又は3結合体の混合物を提供する。具体的な單離型結合体の結合度（例えば單離分子が單一、2-又は3結合体であるかどうか）は、質量分光法を含むがこれに限定されない当業者により知られている各種技術を使用することで決定され、及び／又は証明される。具体的な結合体の構造（例えばオリゴマーがヒトインスリンモノ結合体のGly³¹、Phe³²又はLys³³に存在するか否か）は、配列分析、ペプチドマッピング、選択性切断及び／又はエンドペプチダーゼ切断を含むがこれに限定されない当業者により理解される各種技術を使用することで決定され、及び／又は証明される。

【0167】当業者により理解されるように、薬物上にある1-又はそれ以上の反応部位は、例えば薬物をN-tert-eトキシカルボニル（t-BOC）又はN-(9-フルオエレニルメトキシカルボニル）(N-FMOC)のような好適ブロッキング試薬と反応することでプロックされる。このプロセスは、例えば薬物がポリペプチドである場合に好ましく、ポリペプチドの1-又はそれ以上のN端末にオリゴマーを有する不飽和結合体（即ち、全ての求核性残基が結合されていないもの）を形成することが好ましい。このようなブロッキングに続き、標準偏差約2.2ダルトン未満の分子量分布を有するブロック型薬物の混合物は標準偏差約2.2ダルトン未満の分

子量分布を有する活性化オリゴマーの混合物と反応せしめられ、オリゴマーを1-又はそれ以上の求核性残基に結合させその他の求核性残基にブロッキング成分を結合させた薬物-オリゴマー結合体の混合物を与える。結合反応後、薬物-オリゴマー結合体は当業者が理解する様にして脱ブロッキングされる。必要に応じ、薬物-オリゴマー結合体は次に上記の様に分離され、標準偏差約2.2ダルトン未満の分子量分布を有する薬物-オリゴマー結合体の実質的単分散混合物が提供される。あるいは薬物-オリゴマー結合体の混合物は脱ブロッキング前に分離される。

【0168】本発明の実施形態による標準偏差約2.2ダルトン未満の分子量分布を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物は、通常の混合物と比べ改善された特性を好ましく有する。例えば標準偏差約2.2ダルトン未満の分子量分布を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物は、標準偏差約2.2ダルトン未満の分子量分布を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物と同一の数平均分子量を有する薬物-オリゴマー結合体の多分散混合物のインビポ活性に比べより高いインビポ活性を好ましく有する。当業者により理解されるように、標準偏差約2.2ダルトン未満の分子量分布を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物の数平均分子量及び多分散混合物の数平均分子量は、例えばH. R. Allcock and F. W. Lampre, CONTEMPORARY POLYMER CHEMISTRY 394～402 (第2版, 1991)に記載の如くゲルバーミエーションクロマトグラフィのようなサイズ排除クロマトグラフィを含むが、これに限定されない各種方法により測定される。

【0169】別の例としては、標準偏差約2.2ダルトン未満の分子量分布を有する薬物-オリゴマー結合体の実質的単分散混合物は、標準偏差約2.2ダルトン未満の分子量分布を有する薬物-オリゴマーの混合物と同一の数平均分子量を有する薬物-オリゴマー結合体の多分散混合物のインビトロ活性に比べより高いインビトロ活性を好ましく有する。当業者により理解されるように、標準偏差約2.2ダルトン未満の分子量分布を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物の数平均分子量及び多分散混合物の数平均分子量は、ゲルバーミエーションクロマトグラフィのようなサイズ排除クロマトグラフィを含むが、これに限定されない各種方法により測定される。

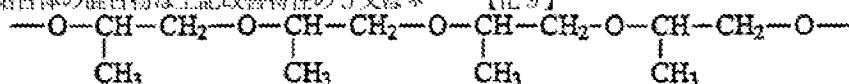
【0170】特定混合物のインビトロ活性は、当業者に理解されるように各種方法にて測定することができる。好ましくは、インビトロ活性はカリフォルニア州、サンニーベール(Sunnyvale)にあるモレキュラーデバイス社(Molecular Devices Corporation)より販売されているサイトセンサー(Cytosensor)（登録商標）マイクロフィジオメーター(Microphysiometer)を使用し測定される。マイクロフィジオメーターはトラン

スクウェル中の培養細胞に加えられた薬物に対する反応中の細胞外酸性化速度の微小変化をモニターする。この反応は試験対象分子の活性に比例する。

【0171】さらに別の例としては、標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物は、標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物と同一の数平均分子量を有する薬物-オリゴマー結合体の多分散混合物のキモトリプシンによる分解に対する抵抗性に比べて高いキモトリプシンによる分解に対する抵抗性を好ましく有する。当業者により理解されるように、標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有する薬物-オリゴマー結合体の数平均分子量及び多分散混合物の数平均分子量は、サイズ排除クロマトグラフィを含むがこれに限定されない各種方法により測定される。

【0172】更に別の例としては、標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物は、標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物と同一の数平均分子量を有する薬物-オリゴマー結合体の多分散混合物の被験者間変動に比べて小さい被験者間変動を好ましく有する。当業者により理解されるように、標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物の数平均分子量及び多分散混合物の数平均分子量は、サイズ排除クロマトグラフィを含むがこれに限定されない各種方法により測定される。被験者間変動は当業者により知られる各種方法により測定することができる。被験者間変動は好ましくは次の様にして計算される。用量反応曲線(AUC)下面積(即ち、用量反応曲線とベースライン値との間の面積)を各検体について決定する。全ての被験者に関する平均AUCは、各被験者のAUCを合計し、そして合計値を被験者数で除し決定される。次に各被験者について、被験者のAUCと平均AUC間の差の絶対値を決定する。得られた差の絶対値を次に合計して被験者変動を示す値を得る。低い数値ほど被験者間の変動が低いことを表し、高い値ほど被験者間変動が高いことを表す。

【0173】本発明の実施形態による標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物は上記改善特性の2又はそれ以上を有することが好ましい。より好ましくは、本発明の実施形態による標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物は上記改善特性の3又は*



この均一ポリプロビレングリコール構造は、ポリプロビレングリコール鎖中の各酸素原子に隣接し唯一個のメチル置換型炭素分子を有する様に記載されている。このような均一ポリプロビレングリコール成分は親油及び親水

* それ以上を有する。最適には、本発明の実施形態による標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物は上記4つの改善特性の全てを有する。

【0174】本発明の更に別の実施形態によれば、各結合体がポリアルキレングリコール成分を含むオリゴマーに結合した薬物を含んでいる結合体の混合物にあって、混合物が10,000より大きい分散係数(DC)：

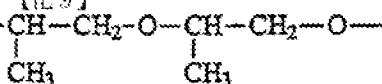
【数4】

$$DC = \frac{\left(\sum_{i=1}^n NM_i\right)^2}{\sum_{i=1}^n NM_i^2 \sum_{i=1}^n N_i - \left(\sum_{i=1}^n NM_i\right)^2}$$

(式中のn：はサンプル内の異なる分子の数であり；N_i：はサンプル内1番目の分子の数であり；そしてM_i：は1番目の分子の質量である)を有する、結合体の混合物が提供される。結合体の混合物は好ましくは100,000より大きい分散係数を有する。より好ましくは、結合体の混合物の分散係数は500,000より大きく、最適には分散係数は10,000,000より大きい。変数n、N_i及びM_iは下記実施例123に記載の方法を含むが、これに限定されない当業者により知られる各種方法により決定することができる。

【0175】オリゴマーは当業者に理解されている様に、ポリアルキレングリコール成分を含む。好ましくは、ポリアルキレングリコール成分は少なくとも2、3又は4個のポリアルキレングリコールサブユニットを有する。より好ましくは、ポリアルキレングリコール成分は少なくとも5又は6個のポリアルキレングリコールサブユニットを有する。最適にはオリゴマーのポリアルキレングリコール成分は少なくとも7個のポリアルキレングリコールサブユニットを有する。オリゴマーのポリアルキレングリコール成分は好ましくはポリエチレングリコール成分、ポリプロピレングリコール成分、又はポリブチレングリコール成分のような低級アルキルポリアルキレングリコール成分である。ポリアルキレン成分がポリプロピレングリコール成分である場合には、ポリプロピレングリコール成分は好ましくは均一構造を有する。典型的な均一構造を有するポリプロピレングリコール成分は次の通りである：

【化9】



特性の両方を示すことから、親油性ポリマー成分を使用しない両性薬物-オリゴマー結合体の提供に有益である。更に、ポリプロピレングリコール成分の第2アルコール成分と薬物との結合により、例えば胃の中に見いだ

されるトリプシン及びキモトリプシンのような酵素による分解に対する抵抗性が向上した薬物（例えばポリペプチド）が提供される。

【0176】本発明の実施形態による均一ポリプロピレングリコールは図11から13に例示され、以下記載されるように好ましく合成される。図11に例示の如く、1, 2-プロパンジオール5-3は第1アルコールプロッキング試薬と反応し、第2アルコール延長モノマー5-4を提供する。第1アルコールプロッキング試薬は当業者に理解されるような各種第1アルコールプロッキング試薬であり、t-ブチルジフェニル塩化シリル及びt-ブチルジメチル塩化シリルのような塩化シリル化合物、及びAc2Oのようなエステル化試薬を含むが、これらに限定されない。好ましくは、第1アルコールプロッキング試薬は実質的にt-ブチルジフェニル塩化シリル又はt-ブチルジメチル塩化シリルのような第2アルコールプロッキング試薬と反応しない第1アルコールプロッキング試薬である。第2アルコール延長モノマー(5-4)はメタンスルホニルクロリド(MeSO₂Cl)と反応し、第1延長アルコールモノマー-メシレート5-5を提供する。

【0177】あるいは、第2アルコール延長モノマー5-4は第2アルコールプロッキング試薬と反応し化合物5-6を提供する。第2アルコールプロッキング試薬は塩化ベンジルを含むがこれに限定されない、当業者に理解されるような各種第2アルコールプロッキング試薬である。化合物5-6はB₁：脱プロッキング試薬と反応せしめられ、プロッキング試薬B₂が除かれ、第1アルコール延長モノマー5-7を与える。B₁：脱プロッキング試薬は当業者に理解されているような各種脱プロッキング剤から選択される。第1アルコールがエステルを形成することによりプロックされた場合には、B₁：脱プロッキング試薬は塩基（例えば炭酸カリウム）のような脱エ斯特化試薬である。第1アルコールが塩化シリルを用いプロックされている場合には、B₁：脱プロッキング試薬は好ましくはテトラブチルアンモニウムフルオリド(TBAF)である。第1アルコール延長モノマー5-7はメタンスルホニルクロリドと反応し第2アルコール延長モノマー-メシレート5-8を与える。

【0178】第1アルコール延長モノマー5-4及び第2アルコール延長モノマー5-7は次の様にキャップされる。第2アルコール延長モノマー5-4はキャッピング試薬と反応し化合物5-9を与える。キャッピング試薬は塩化メチルのようなハロゲン化アルキルを含むが、これに限定されない当業者に理解されるような各種キャッピング試薬であるが、これに限定されない。化合物5-9は上記のB₂：脱プロッキング試薬と反応し、第1アルコールキャッピングモノマー6-0を与える。第1アルコールキャッピングモノマー6-0はメタンスルホニルクロリドと反応し、第2アルコールキャッピングモノマー-メシレ-

ト6-1を与える。第1アルコール延長モノマー5-7はキャッピング試薬と反応し化合物6-2を与える。キャッピング試薬は上記の各種キャッピング試薬であってよい。化合物6-2はB₂：脱プロッキング試薬と反応せしめられプロッキング成分B₂が除かれ、第2アルコールキャッピングモノマー6-3を与える。B₂：脱プロッキング試薬は当業者により理解されるような各種脱プロッキング剤であり、パラジウム／活性炭触媒存在下のH₂を含むが、これに限定されない。第2アルコールキャッピングモノマーはメタンスルホニルクロリドと反応し第1アルコールキャッピングモノマー-メシレート6-4を与える。図11に例示の実施形態はキャッピングモノマーの合成を示すが、同様の反応が実施されキャッピングポリマーが与えられることが理解される。

【0179】一般に、鎖延長は第1アルコールモノマー5-7のような第1アルコール延長モノマー又はポリマーと第1アルコール延長モノマー-メシレート5-5のような第1アルコール延長モノマー又はポリマー-メシレートとを反応させ、各種均一ポリプロピレン鎖を与えるか、又は第2アルコール延長モノマー5-4のような第2アルコール延長モノマー又はポリマーと、第2アルコール延長モノマー-メシレート5-8のような第2アルコール延長モノマー又はポリマー-メシレートとを反応させることで実行される。

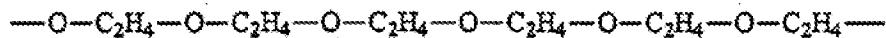
【0180】例えば図13では、第1アルコール延長モノマー-メシレート5-5は第1アルコール延長モノマー-メシレート5-7と反応し、ダイマー化合物6-5を与える。あるいは、第2アルコール延長モノマー-メシレート5-8は第2アルコール延長モノマー5-4と反応し、ダイマー化合物6-5を与える。ダイマー化合物6-5上の上記B₁：脱プロッキング成分を上記B₂：脱プロッキング試薬を使用して取り除き、第1アルコール延長ダイマー6-6を与える。第1アルコール延長ダイマー6-6はエタンスルホニルクロリドと反応し第2アルコール延長ダイマー-メシレート6-7を与える。あるいはダイマー化合物6-5上の上記B₂：脱プロッキング成分を上記B₁：脱プロッキング試薬を使用して取り除き、第2アルコール延長ダイマー6-9を与える。第2アルコール延長ダイマー6-9はメタンスルホニルクロリドと反応させられ、第1アルコール延長ダイマー-メシレート7-0を与える。

【0181】当業者により理解される如く、その他各種鎖長を得るために鎖延長プロセスが繰り返すことができる。例えば図13に例示される如く、第1アルコール延長ダイマー6-6は第1アルコール延長ダイマー-メシレート7-0と反応し、テトラマー化合物7-2を与える。図13に更に例示されるように、一般的鎖延長反応機構は第1アルコール延長モノマー又はポリマー7-3を第1アルコール延長モノマー又はポリマー-メシレート7-4と反応させ、均一ポリプロピレンポリマー7-5を与える。m及びnの値はそれぞれ0から1000またはそれ以上の範

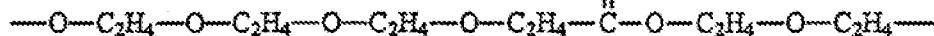
團である。好ましくは、 m 及び n はそれぞれ0から50である。図1-3に例示の実施形態は第1アルコール延長モノマー及び／又はポリマーメシレートと反応する第1アルコール延長モノマー及びポリマーを示すが、同様の反応は第2アルコール延長モノマー及び／又はポリマーと第2アルコール延長モノマー及び／ポリマーメシレートを用いても実施することができる。

【0182】第1アルコール延長モノマー又はポリマーの末端又は第1アルコール延長モノマー又はポリマーメシレートの末端はそれぞれ、第1アルコールキャップビングモノマー又はポリマーメシレート、あるいは第1アルコールキャップビングモノマー又はポリマーと反応し、キャップされた均一ポリプロピレン鎖を与えるだろう。例えば図1-2に例示される如く、第1アルコール延長ダイマー・メシレート7-0は第1アルコールキャップビングモノマー6-0と反応し、キャップされ／ブロックされた第1アルコール延長トリマー7-1を与える。当業者により理解される如く、B₁：ブロッキング成分は取り除かれ、得られたキャップ型第1アルコール延長トリマーは第1アルコール延長モノマー又はポリマーメシレートと反応し、キャップ型トリマー7-1を延長する。

【0183】第2アルコール延長モノマー又はポリマーの末端、又は第2アルコール延長モノマー又はポリマーメシレートの末端はそれぞれ、第2アルコールキャップビングモノマー又はポリマーメシレート、あるいは第2アルコールキャップビングモノマー又はポリマーと反応し、キャップされた均一ポリプロピレン鎖を与える。例えば図1-2に例示される如く、第2アルコール延長ダイマー・メシレート6-7は第2アルコールキャップビングモノマー6-3と反応し、キャップされ／ブロックされた第2アルコール延長トリマー6-8を与える。上記の様にB₂：ブロッキング成分は取り除かれ、得られたキャップ型第2アルコール延長トリマーは第2アルコール延長メシレ*



は6個のポリエチレングリコールサブユニットを有する單一ポリエチレングリコール成分である。隣接するポリアルキレングリコール成分は、それらがエーテル結合以外の結合により結合されている場合、又はそれらが別の※40



は4個のポリエチレングリコールサブユニットを有するポリエチレングリコール成分と2個のポリエチレングリコール成分を有する親水性成分である。好ましくは本発明の実施形態によるオリゴマーはポリアルキレングリコール成分を含み、親水性成分はそれ以上含まない。

【0187】オリゴマーは更に当業者に理解される1又はそれ以上の親水性成分を含んでよい。親水性成分は好

*ートと反応し、キャップ型トリマー6-8を延長する。図1-2に例示の合成はトリマーを有するダイマーとキャップビングモノマーとの反応を示すが、キャップビングプロセスは均一ポリプロピレングリコール成分の合成時のいかなる時点でも実施でき、又はそれに代わり均一ポリプロピレングリコール成分はキャップされないまま与えられてもよいと理解される。図1-2に例示の実施形態はキャップビングモノマーを用いた合成によるポリブチレンオリゴマーのキャップビングを示しているが、本発明のポリブチレンオリゴマーは上記図1-1内に記載のキャップビング試薬を使用し直接キャップ（即ちキャップビングモノマーの付加なしに）されてもよいと理解される。

【0184】本発明の実施形態による均一ポリプロピレングリコール成分は、ここにポリエチレングリコールについて記載されている方法を含むが、これに限定されない当業者により知られる各種方法により、藻物、カルボン酸のような親油性成分、及び／又は各種その他の成分に結合することができる。

【0185】オリゴマーは親水性成分、親油性成分、スペーサー成分、リンカー成分及び端末成分を含むが、これに限定されない当業者に理解されるその他の成分を1又はそれ以上含んでよい。オリゴマー内の各種成分は加水分解性又は非加水分解性の結合により相互に共有結合されている。

【0186】オリゴマーは更に繰り返すポリアルキレングリコール、及びポリアミン／PEGコポリマーを含むが、これらに限定されない親水性成分を1又はそれ以上含んでよい。隣接するポリアルキレングリコール成分は、それらがエーテル結合により結合されている場合には同一成分であり、同一アルキル構造を有すると考えられる。例えば成分

【化10】

※アルキル構造を有する場合には、異なる成分であると考えられる。例えば成分

【化11】



ましくは飽和型又は不飽和型、直鎖型又は分岐型のアルキル成分、又は飽和型あるいは不飽和型、直鎖型又は分岐型脂肪酸成分である。親油性成分がアルキル成分の場合、1ないし2-8個の炭素原子を有する直鎖型の飽和型又は不饱和型アルキル成分が好ましい。より好ましくは、アルキル成分は2ないし1-2個の炭素原子を有する。親油性成分が脂肪酸成分の場合には、2ないし1-8

個の炭素原子を有する直鎖式の飽和型又は不飽和型である天然脂肪酸が好ましい。より好ましくは、脂肪酸成分は3ないし14個の炭素原子を有する。最も好ましくは、脂肪酸成分は少なくとも4、5又は6個の炭素原子を有する。

【0188】オリゴマーは当業者により知られる1又はそれ以上のスペーサー成分を更に含んでよい。スペーサー成分は、例えば親水性成分を親油性成分から分離するのに、親油性成分又は親水性成分を薬物から分離するのに、第1親水性又は親油性成分を第2親水性又は親油性成分から分離するのに、又は親水性成分又は親油性成分をリンカー成分から分離するのに使用される。スペーサー成分は好ましくは糖、コレステロール及びグリセリン成分から成る群より選択される。

【0189】オリゴマーは、当業者に理解される、オリゴマーを薬物と結合させるのに使用されるリンカー成分を更に1又はそれ以上含んでよい。リンカー成分は好ましくはアルキル及び脂肪酸成分から成る群から選択される。

【0190】オリゴマーは、薬物と結合しないオリゴマーの1又はそれ以上の末端に、1又はそれ以上の端末成分を更に含んでよい。端末成分は好ましくはアルキル又はアルコキシ成分であり、より好ましくは低級アルキル又は低級アルコキシ成分である。最適には、端末成分はメチル又はメトキシである。端末成分は当業者により理解されるような各種成分でよく、糖、コレステロール、アルコール及び脂肪酸を含むが、これらに限定されない。

【0191】オリゴマーは好ましくは薬物に共有結合される。幾つかの実施形態では、薬物は加水分解性結合（例えばエステル又はカーボネート結合）を利用し、オリゴマーに結合される。加水分解性結合は、プロドラングとして働く薬物-オリゴマー結合体を提供する。ある例では、例えば薬物-オリゴマー結合体が不活性であり（即ち結合体が薬物の主要作用機構を通じて影響を及ぼす能力を欠いている）、時間放出又は制御型放出効果を目的として加水分解性結合を提供し、1又はそれ以上のオリゴマーは、それぞれに対応する薬物-オリゴマー結合体から切り出され、活性薬物を提供するにつれ、一定時間にわたり薬物が投与される。別の実施形態では、薬物は非加水分解性結合を利用してオリゴマーに結合される（例えば、カルバメート、アミド又はその他結合）。非加水分解性結合は、薬物-オリゴマー結合体を長時間、好ましくは少なくとも2時間血流中に循環させることが望まれる場合に好ましい。

【0192】オリゴマーは好ましくは薬物と共有結合されるが、もちろんオリゴマーは薬物と非共有結合し非共有結合結合型薬物-オリゴマー複合体を形成してもよい。当業者に理解されるように、非共有結合には水素結合、イオン結合、ヴァンデルヴァールス結合、ミセル又

はリボソームカプセル化が含まれるが、これらに限定されない。本発明の実施形態によれば、当業者に理解される如く選択された手法（例えば水素結合能の付与）によってオリゴマーは好適に構築され、変性され、そして／又は適当に官能化され、非共有結合結合に関する能力が付与される。本発明の他の実施形態によれば、オリゴマーはアミノ酸、オリゴペプチド、ペプチド、胆汁酸、胆汁誘導体、脂肪酸、脂肪酸誘導体、サリチル酸、サリチル酸誘導体、アミノサリチル酸及びアミノサリチル酸誘導体を含むが、これに限定されない各種化合物により誘導化される。得られたオリゴマーは薬物分子、医薬製品及び／又は医薬賦形剤と非共有結合的に結合（複合化）できる。得られた複合体は平衡化された親油及び親水特性を有することが好ましい。本発明の更に別の実施形態によれば、オリゴマーはアミン、及び／又はアルキルアミンにより誘導化される。好適酸性条件下では、得られたオリゴマーは薬物分子、医薬製品、及び／又は医薬賦形剤と、非供給結合型の結合複合体を形成できる。このような複合体化により得られた産物は、好ましくは平衡化された親油及び親水特性を有する。

【0193】1より多いオリゴマー（即ち複数のオリゴマー）が薬物に結合されてもよい。複数のオリゴマーは同一であることが好ましい。しかし、複数のオリゴマーが相互に異なるか、又は複数のオリゴマーの幾つかが同一であり、幾つかはことなついててもよいことが理解される。オリゴマーの複数が薬物に結合する場合、1又はそれ以上のオリゴマーが薬物と加水分解性結合で結合され、そして1又はそれ以上のオリゴマーが非加水分解性結合により薬物と結合することが好ましい。あるいは、複数のオリゴマーと薬物を結合する結合の全てが加水分解性ではあるが様々な強さの加水分解性を有しており、例えばオリゴマーの1またはそれ以上は体内における加水分解により薬物から速やかに外されるが、オリゴマーの1又はそれ以上は体内に於ける加水分解により薬物からゆっくり外される。

【0194】オリゴマーは求核性ヒドロキシル官能基及び／又はアミノ官能基を含むが、これらに限定されない薬物の各種求核性残基にて、薬物と結合する。薬物がポリペプチドの場合、求核性ヒドロキシル官能基は、例えばセリン及び／又はチロシン残基、及び求核性アミノ官能基の場合には例えばヒスチジン及び／又はリジン残基、及び／又はポリペプチドの1又はそれ以上のN-端末に見いだされる。オリゴマーがポリペプチドの1又はそれ以上のN-端末に結合する場合、結合は好ましくは第2アミンを形成する。例えば、薬物がヒトインスリンと結合する場合、オリゴマーはC₁y^{a1}のアミノ官能基、Phe^{a2}のアミノ官能基、及びLys^{a2a}のアミノ官能基を含むインスリンのアミノ官能基に結合する。1個のオリゴマーがヒトインスリンと結合する場合、オリゴマーは好ましくは、Lys^{a2a}のアミノ官

能基に結合する。2個のオリゴマーがヒトインスリンと結合する場合、オリゴマーは好ましくは Phe³¹ のアミノ官能基、及び Lys⁸²⁸ のアミノ官能基に結合する。1より多いオリゴマーがヒトインスリンと結合することもあるが、モノ結合体ヒトインスリンでより高い活性（改善されたグルコース低下能力）が観察される。別の例として、薬物がサケカルシトニンである場合、オリゴマーは N-端末の Lys¹¹、Lys¹⁴ 及び N-端末のアミノ官能基を含むサケカルシトニンのアミノ官能基と結合され得る。1又はそれ以上のオリゴマーがサケカルシトニンに結合されるが、1つのオリゴマーが Lys¹¹ の官能基に結合し、そして1つのオリゴマーが Lys¹⁸ のアミノ官能基に結合する2結合体サケカルシトニンについてより高い活性はオリゴマー（改善されたグルコース低下能力）が観察された。更に別の例として、薬物がヒト成長ホルモンの場合、オリゴマーは Phe¹、Lys³⁸、Lys⁴¹、Lys⁷⁶、Lys¹¹⁰、Lys¹²⁴、Lys¹⁵²、Lys¹⁸⁸、及び／又は Lys²²² のアミノ官能基に結合する。

【0195】10,000より大きい分散係数を有する薬物—オリゴマー結合体の混合物は、各種方法により合成することができる。例えば、カルボン酸及びポリエチレングリコールを含む、10,000より大きい分散係数を有するオリゴマーの混合物は、10,000より大きい分散係数を有するオリゴマーの混合物を提供するのに十分な条件の下に10,000より大きい分散係数を有するカルボン酸の混合物と10,000より大きい分散係数を有するポリエチレングリコールの混合物とを接触させることで合成される。次に10,000より大きい分散係数を有する混合物のオリゴマーは、それらが薬物と反応し薬物—オリゴマー結合体を与える様に活性化される。10,000より大きい分散係数を有する活性化オリゴマーの混合物を与える合成経路の実施形態の一つは図3に例示されており、以下の実施例11～18に記載されている。10,000より大きい分散係数を有する活性化オリゴマーの混合物を与える合成経路の別の実施形態は図4に例示され、以下の実施例19～24に記載されている。10,000より大きい分散係数を有する活性化オリゴマーの混合物を与える合成経路の更に別の実施形態は図5に例示されており、そして以下の実施例25～29に記載されている。10,000より大きい分散係数を有する活性化オリゴマーの混合物を与える合成経路のより更に別の実施形態が図6に例示されており、以下の実施例30～31に記載されている。10,000より大きい分散係数を有する活性化オリゴマーの混合物を与える合成経路の別の実施形態が図7に例示されており、以下の実施例32～37に記載されている。10,000より大きい分散係数を有する活性化オリゴマーの混合物を与える合成経路の更に別の実施形態

が図8に例示されており、以下の実施例38に記載されている。10,000より大きい分散係数を有する活性化オリゴマーの混合物を与える合成経路のより更に別の実施形態が図9に例示されており、以下の実施例39に記載されている。10,000より大きい分散係数を有する活性化オリゴマーの混合物を与える合成経路の別の実施形態が図10に例示されており、以下の実施例40に記載されている。

【0196】10,000より大きい分散係数を有する活性化オリゴマーの混合物は、例えば以下の実施例41～120に記載の様に、薬物—オリゴマー結合体の混合物を与えるのに十分な条件の下に10,000より大きい分散係数を有する薬物の混合物と反応させられる。当業者に理解されるように、10,000より大きい分散係数を有する活性化オリゴマーの混合物と10,000より大きい分散係数を有する薬物の混合物との反応により生じる薬物—オリゴマー結合体の混合物が、10,000より大きい分散係数を有する混合物になる様に反応条件（例えば選択モル比、溶媒混合物及び／又は pH）を制御することができる。例えばリジンのアミノ官能性に於ける結合は、反応溶液の pH をリジンの pK_a より低く維持することで抑制される。あるいは、薬物—オリゴマー結合体の混合物は、例えば HPLC を使用することで分離、単離されて薬物オリゴマー結合体、例えば單一、2-又は3結合体の10,000より大きい分散係数を有する混合物を提供する。具体的な單離型結合体の結合度（例えば單離分子が單一、2-又は3結合体であるかどうか）は、質量分光法を含むがこれに限定されない当業者により理解される各種技術を使用することで決定され、及び／又は証明される。具体的な結合体の構造（例えばオリゴマーがヒトインスリンモノ結合体の G1 Lys³¹、Phe³¹ 又は Lys⁸²⁸ に存在するか否か）は、配列分析、ペプチドマッピング、選択的酵素切断及び／又はエンドペプチダーゼ切断を含むがこれに限定されない当業者により理解される各種技術を使用することで決定され、及び／又は証明される。

【0197】当業者に理解されるように、薬物上にある1又はそれ以上の反応部位は、例えば薬物を N-tert-ブロトキシカルボニル (t-BOC) 又は N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル) (N-FMOC) のような好適プロッキング試薬と反応することでプロックされる。このプロセスは、例えば薬物がポリペプチドであり、ポリペプチドの1又はそれ以上の N 端末にオリゴマーを有する不饱和結合体（即ち、全ての求核性残基が結合されていないもの）を形成するのが好ましい場合に、有利である。このようなプロッキングに続き、10,000より大きい分散係数を有するプロック型薬物の混合物は10,000より大きい分散係数を有する活性化オリゴマーの混合物と反応せしめられ、オリゴマーが1又はそれ以上の求核性残基に結合し、その他の求核

性残基にブロッキング成分が結合した薬物-オリゴマー結合体の混合物を与える。結合反応後、薬物-オリゴマー結合体は当業者が理解する様にして脱ブロックされる。必要に応じ、薬物-オリゴマー結合体は次に上記の様に分離され、10,000より大きい分散係数を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物が提供される。あるいは、薬物-オリゴマー結合体の混合物は脱ブロッキング前に分離される。

【0198】本発明の実施形態による10,000より大きな分散係数を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物は通常の混合物と比べ改善された特性を好ましく有する。例えば10,000より大きな分散係数を有する薬物-オリゴマー結合体の単分散の混合物は、10,000より大きな分散係数を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物と同一の数平均分子量を有する薬物-オリゴマー結合体の多分散混合物のインピトロ活性に比べより高いインピトロ活性を好ましく有する。当業者により理解されるように、10,000より大きな分散係数を有する混合物の数平均分子量及び多分散混合物の数平均分子量は、例えばH. R. AllcockとF. W. Lampé、CONTEMPORARY POLYMER CHEMISTRY 394~402(第2版、1991)に記載の如くゲルバーミエーションクロマトグラフィのようなサイズ排除クロマトグラフィを含むが、これに限定されない各種方法により測定される。

【0199】別の例としては、10,000より大きな分散係数を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物は、10,000より大きな分散係数を有する混合物と同一の数平均分子量を有する薬物-オリゴマー結合体の多分散混合物のインピトロ活性に比べより高いインピトロ活性を好ましく有する。当業者により理解されるように、10,000より大きな分散係数を有する混合物の数平均分子量及び多分散混合物の数平均分子量は、ゲルバーミエーションクロマトグラフィの如きのサイズ排除クロマトグラフィを含むが、これに限定されない各種方法により測定される。

【0200】特定混合物のインピトロ活性は、当業者に理解される各種方法にて測定することができる。好ましくは、インピトロ活性はカリフォルニア州、サンニーベル(Sunnyvale)にあるモレキューラーデバイス社(Molecular Devices Corporation)より販売されているサイトセンサー(Cytosensor)(登録商標)マイクロフィジオメーター(Microphysiometer)を使用し測定される。マイクロフィジオメーターはトランスウェル中の培養細胞に加えられた薬物に対する反応中の細胞外酸化速度の微小変化をモニターする。この反応は試験対象分子の活性に比例する。

【0201】さらに別の例としては、10,000より大きな分散係数を有する薬物-オリゴマー結合体の混合

物は、10,000より大きな分散係数を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物と同一の数平均分子量を有する薬物-オリゴマー結合体の多分散混合物のキモトリプシンによる分解に対する抵抗性より高いキモトリプシンによる分解に対する抵抗性を好ましく有する。当業者により理解されるように、10,000より大きな分散係数を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物の数平均分子量及び多分散混合物の数平均分子量は、サイズ排除クロマトグラフィを含むがこれに限定されない各種方法により測定される。

【0202】更に別の例としては、10,000より大きな分散係数を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物は、10,000より大きな分散係数を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物と同一の数平均分子量を有する薬物-オリゴマー結合体の多分散混合物の被験者間変動に比べて小さい被験者間変動を好ましく有する。当業者により理解されるように、10,000より大きな分散係数を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物の数平均分子量及び多分散混合物の数平均分子量は、サイズ排除クロマトグラフィを含むが、これに限定されない各種方法により測定される。被験者間変動は当業者に理解される各種方法により測定することができる。被験者間変動は好ましくは次の様にして計算される。用図反応曲線

(AUC) 下面積(即ち、用図反応曲線とベースライン値との間の面積)を各被験者について決定する。全ての被験者に関する平均AUCは、各被験者のAUCを合計し、そして合計値を被験者数で除し決定される。次に各被験者について、被験者のAUCと平均AUC間の差の絶対値を決定する。得られた差の絶対値を次に合計して被験者変動を示す値を得る。低い数値ほど被験者間の変動が低いことを表し、高い値ほど被験者間変動が高いことを表す。

【0203】本発明の実施形態による10,000より大きな分散係数を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物は上記改善特性の2又はそれ以上を有することが好ましい。より好ましくは、本発明の実施形態による10,000より大きな分散係数を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物は上記改善特性の3又はそれ以上を有する。最適には、本発明の実施形態による10,000より大きな分散係数を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物は上記改善特性の4つ全てを有する。

【0204】本発明の別の実施形態では、各結合体がオリゴマーに結合した薬物を含み、同一数のポリアルキレングリコールサブユニットを有する結合体混合物が提供される。

【0205】オリゴマーは当業者に理解されているようなポリアルキレングリコール成分を含む。好ましくは、ポリアルキレングリコール成分は少なくとも2、3又は4個のポリアルキレングリコールサブユニットを有する。より好ましくは、ポリアルキレングリコール成分は